UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 — N° 26

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HORMONES A ACTION ARTICULAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1951

PAR

GEORGES CALMELS

MEMBRES DU JURY

MM.	VALDIGUIE	*Président*
	ROQUES	*Assesseurs.*
	VIRENQUE	
	POLONOVSKI (J.)	
	DARDENNE	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE CLEDER

28, rue de la Pomme

1951

CALMELS (Georges). —
Contribution à l'Etude des Hormones à action articulaire. —
Toulouse, Imp. Cléder, 1951, in-8°, (112 pages). —
(Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 26).

CALMELS (Georges). —
Contribution à l'Etude des Hormones à action articulaire. —
Toulouse, Imp. Cléder, 1951, in-8°, (112 pages). —
(Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 26).

CALMELS (Georges). —
Contribution à l'Etude des Hormones à action articulaire. —
Toulouse, Imp. Cléder, 1951, in-8°, (112 pages). —
(Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 26).

CALMELS (Georges). —
Contribution à l'Etude des Hormones à action articulaire. —
Toulouse, Imp. Cléder, 1951, in-8°, (112 pages). —
(Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 26).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 26

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HORMONES A ACTION ARTICULAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1951

PAR

GEORGES CALMELS

MEMBRES DU JURY

MM. VALDIGUIE — *Président.*

ROQUES, VIRENQUE, POLONOVSKI (J.) — *Assesseurs.*

DARDENNE — *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE CLEDER

28, rue de la Pomme

1951

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR ..... BRUSTIER.
Doyens honoraires ..... GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MÉRIEL. MM. GARIPUY.
LAFFORGUE. CLERMONT. RIBAUT.
SERR. VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologie et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL (P.).
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale ..	CALVET.
Clinique ophtalmologique ..	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie...	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD.
Stomatologie	CADENAT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM. BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM. POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Pharmacie	COUTURIER
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM. POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD.
	GÉRAUD.
	DARDENNE.
	LAPORTE (J.).
	BAUDOT.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIER.
Chirurgie	RIEUNAU.
	DIEULAFÉ.
	DAMBRIN (P.).
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Urologie	LHEZ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique...	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique.	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.).
Parasitologie	BAUDET
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM. BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)....	BAISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.).	CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Mycologie	MORQUER.
Physiologie	COLOMBIES.
Psychiatrie	GAYRAL.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Pharmacien

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Il suffira d'indiquer que j'avais cinq ans et mon frère trois lorsque notre père est mort.

A MA FEMME

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A LA MEMOIRE

DE NOTRE FILS JEAN

A LA MEMOIRE DE MON REGRETTE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VALDIGUIÉ

Professeur de Chimie biologique
Pharmacien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

« Travailleur acharné, d'une force de caractère peu ordinaire, il remplissait toutes ses fonctions avec une autorité remarquable, un dévouement incommensurable, avec toute sa conscience et toute son énergie. »

Professeur V. BRUSTIER.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL VALDIGUIÉ

Professeur de Chimie biologique

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur ROQUES

Professeur de clinique médicale

Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le professeur VIRENQUE

Professeur de clinique chirurgicale infantile

et orthopédie

Monsieur le Professeur agrégé J. POLONOVSKI

Maître de conférences

Monsieur le Professeur Agrégé DARDENNE

Médecin des Hôpitaux

Chef de travaux pratiques de médecine légale

Introduction

Dans le même temps que la Chimiothérapie et la Mycothérapie mettent à la disposition des praticiens des moyens thérapeutiques dont la parution fait dire à certains que « nous entrons dans l'âge du merveilleux », l'attention des médecins est retenue par de nombreuses publications relatives à l'action spectaculaire de certaines hormones dans différentes formes de rhumatismes.

Pendant toute une longue période, l'Homme a cru à l'action bienfaisante de l'absorption des glandes et des organes d'animaux; PLINE l'Ancien (1) considérait déjà que « la supériorité des remèdes animaux est d'être vivants ». Mais il a fallu arriver jusqu'au XIX^{e} siècle pour que l'organothérapie sorte de l'empirisme.

C'est d'abord Claude BERNARD (2) qui constate l'existence dans les organes, de cellules à sécrétion interne ou externe: « J'ai appelé sécrétions externes celles qui s'écoulent en dehors et sécrétions internes celles qui sont versées dans le milieu organique intérieur ».

Ce sont ensuite les travaux de BROWN-SÉQUARD (3), de VULPIAN (4), de GLEY (5) et d'une façon plus générale l'action commune des chimistes, des physiologistes et des cliniciens qui ont permis les brillantes acquisitions qui illustrent, dans ce domaine, ce demi-siècle. La collaboration des trois disciplines semble en effet indispensable pour l'étude des glandes à sécrétion in-

terne. Les phénomènes dont on s'efforce de trouver l'agent, sont compliqués et, comme l'écrivait déjà Abelous (6), « il faut savoir se libérer d'une origine exclusive et d'une spécialisation fonctionnelle trop étroite » en ce qui concerne l'étude des hormones. Opinion confirmée depuis par Michel Polonovski (7), dans une conférence sur la spécificité chimique et physiologique des hormones: « quelque sens que l'on veuille invoquer, cette spécificité n'existe pas ».

L'étude des hormones que nous envisageons a débuté en 1929 avec la découverte de l'œstrone dans l'urine de femmes en état de grossesse, et en 1937, Ruzicka (8) pouvait déjà dresser un magistral tableau des résultats obtenus.

Nous nous proposons de rassembler dans ce travail, sans avoir, bien entendu, la prétention d'épuiser un sujet dont un certain nombre d'éléments sont encore à l'étude, les acquisitions concernant l'action antirhumatismale:

d'hormones cortico-surrénales et sexuelles dont la constitution chimique et les indications thérapeutiques peuvent autoriser le rapprochement,

d'une hormone anté-hypophysaire qui se signale par une action comparable.

L'étude de ces différents bio-catalyseurs nous conduira à les considérer, du triple point de vue chimique, physiologique et clinique.

Au cours de ces exposés nous aurons à faire de larges emprunts aux publications qui ont pu déjà s'occuper de cette question et dont l'ensemble constitue une bibliographie importante et qui s'accroit tous les jours.

PLAN ADOPTÉ

LES HORMONES STEROÏDES ET HYPOPHYSAIRE A ACTION ARTICULAIRE

ETUDE CHIMIQUE :

Constitution chimique.
Recherches et dosages dans les milieux biologiques.
Biochimie.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE :

Origine.
Action sur les différents métabolismes.

ETUDE CLINIQUE :

Affections traitées.
Résultats.

CONCLUSIONS.

Étude chimique

CONSTITUTION CHIMIQUE

HORMONES STEROÏDES

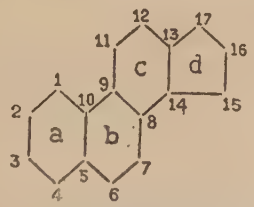
HORMONES CORTICO-SURRÉNALES

HORMONES SEXUELLES

GÉNÉRALITÉS

a) *Noyau de base:*

Toutes ces hormones sont, au point de vue chimique, suivant l'expression de COUTIÈRE, des stérols « tout nus » (9). Elles constituent une famille homogène et contiennent toutes le noyau cyclo-pentanophénanthrène, carbure hétérocyclique à sept doubles liaisons. Dans la majorité des hormones ces doubles liaisons ont disparu et le noyau devient cyclopentanoperhydro-phénanthrénique.



Noyau cyclo-pentano-perhydrophénanthrène

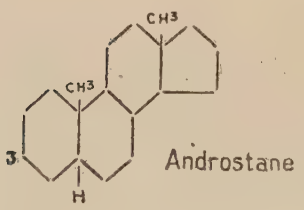
Nous nous permettons de rappeler que les sommets de ce noyau sont numérotés de 1 à 17, les différents anneaux qui le constituent étant désignés par les lettres

a, b, c, d, en commençant par la gauche, CARIDROIT (10), en même temps que certaines propriétés de stéréo-isomérie permettant de préciser la position stérique des groupes substitués:

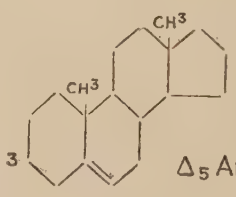
d'après RUZICKA (8), on désigne les isoméries par les préfixes cis ou trans. Pour la position 3, la dénomination se fait par rapport à l'atome d'hydrogène porté par le carbone 5; en cis le groupe et l'hydrogène sont du même côté de l'anneau, en trans ils sont de part et d'autre. Pour la position 17, la dénomination se fait par rapport au groupe méthyle voisin situé en 13.

A un autre point de vue, on emploie le suffixe ane si le corps est saturé et le suffixe ène s'il existe une double liaison. Dans ce dernier cas, la lettre Δ suivie de chiffre indique la place de la double liaison.

Exemple

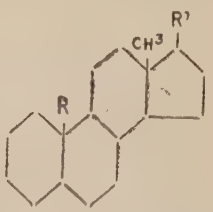


Androstane



Δ_5 Androstène

Les hormones cortico-surrénales et sexuelles envisagées se distinguent des autres stéroïdes par leur structure moléculaire, chaîne latérale ou fonctions fixées sur divers points du noyau. Les différences peuvent être résumées dans le tableau établi par GILMAN (11).



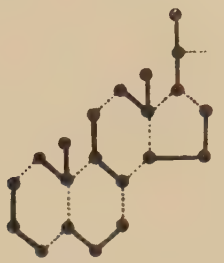
SUBSTANCES	R	R′
STÉROLS	— CH^3	CH^3 | — CH — $(CH^2)^3$ — CH $(CH^3)^2$ ou isooctyl substitué.
ACIDES BILIAIRES	— CH^3	CH^3 | — CH — $(CH^2)^3$ — COOH
PRINCIPES CARDIOTONIQUES	— CH^3 — CH^2OH — CHO	lactone non saturée à 4 ou 5 atomes de carbone.
HORMONES STÉROIDES		
— *Œstrogènes.*	noyau A benzénique	hydroxyle ou cétone.
— *Dérivés du prégnane.*	— CH^3	groupement acétyle.
— *Androgènes.*	— CH^3	hydroxyle ou cétone.
— *Corticoïdes.*	— CH^3	hydroxéthyle, α ou β dihydroxyéthyle ou hydroxyacétyle avec H ou OH en position 17.

b) *Origine chimique:*

On s'est, bien entendu, efforcé d'expliquer la biogenèse des hormones stéroïdes, et plusieurs hypothèses ont été émises.

Reichstein (12) pense qu'elles pourraient provenir de synthèses dans l'organisme à partir de molécules à 3 atomes de carbone. Pour lui, le noyau stérolique serait d'origine glucidique par soudure de trioses ou d'hexoses comme le laisse supposer le fait que la plupart

des dérivés stéroliques ont des nombres d'atomes de carbone divisibles par 3. La figure ci-dessous illustre cette manière de voir.



D'après MARKER (13), toutes ces substances auraient pour origine commune un précurseur formé dans l'hypophyse, qui serait métabolisé dans l'ovaire, le testicule et le cortex, en présence d'acide ascorbique, dont ces organes sont particulièrement riches.

GIROUD et RATSIMAMANGA (14), ont signalé que la vitamine C leur semblait indispensable pour l'élaboration de la progestérone. De plus, ils ont montré avec SANTA et MARTINET (15) que la vitamine C est nécessaire à la synthèse de l'hormone cortico-surrénale et que seul un taux normal en cette vitamine permet un fonctionnement régulier de la surrénale, la quantité d'hormone variant corrélativement avec celle d'acide ascorbique. Ces résultats sont traduits dans le tableau ci-dessous établi par ces auteurs. Ils ont utilisé, pour doser l'acide ascorbique, la méthode au bleu de méthylène.

Evolution de l'hormone corticale en fonction de la carence C

COBAYES	Taux de l'acide ascorbique surrénal en mg p. 100 gr	Limite d'activité de l'ext. cortical	Valeur en hormones du cortex
Normal	107	1/5160	5,1
Carencé 5 j..	31	1/3300	3,3
» 10 j..	16	1/ 830	2,5
» 15 j..	8	1/2500	2
» 20 j..	5	1/2000	0,83
» 25 j..	3	1/ 750	0,75

Cependant, actuellement, on pense que les hormones stéroïdes dérivent directement du cholestérol par dégradation oxydative. Des étapes manquent encore dans le cycle de cette biogenèse, mais on a pu expérimentalement provoquer une diminution rapide du taux du cholestérol dans le cortex ou le corps jaune en stimulant ces organes par les excitants hypophysaires appropriés. RUZICKA (16) a pu obtenir l'androstérone à partir du cholestérol et BUTENANDT (17), l'hormone lutéinique à partir du stigmastérol de la fève de Calabar.

Toutes ces notions présentent, pensons-nous, un certain intérêt pratique puisqu'elles permettent d'espérer la production d'éléments actifs, encore rares et chers, dans des conditions moins onéreuses. C'est ainsi qu'il est signalé que des études sont faites un peu partout en vue d'obtenir la cortisone à partir de certains strophantus africains.

c) *Classification:*

Ces hormones stéroïdes à noyau de base commun et dont l'origine permet le rapprochement, se différencient les unes des autres par des fonctions chimiques déterminées, alcool, cétone ou phénol.

Elles peuvent être classées de la façon suivante (L. Gleizes, 18) :

1) Stéroides possédant une chaine latérale en 17: hormones a action métabolique: 2 subdivisions:
   a) C^{11} libre: désoxycorticostérone.
   b) C^{11} pourvu d'une fonction alcool ou cétone: 11 cortico-stéroïdes: corticostérone et cortisone.
   c) Tout à fait à part, progestérone, très proche de la désoxycorticostérone.

2) Stéroides n'ayant pas de chaine latérale en 17: hormones génitales:
   a) Stéroïdes portant en 17 une fonction cétone. La plupart n'ont que cette fonction; ce sont les 17-cétostéroïdes. Un seul d'entre eux possède en plus un noyau phénol: c'est l'œstrone.
   b) Stéroïdes, portant en 17 une fonction alcool, qui se divisent en:
   — stéroïdes possédant un noyau phénol: œstradiol et œstriol formant avec l'œstrone le groupe des phénolstéroïdes;
   — stéroïdes ayant en C^3 une fonction cétone: testostérone.

Nous classerons les hormones qui nous intéressent, non d'après cette classification chimique, mais d'après une classification physiologique.

HORMONES CORTICO-SURRENALES

GÉNÉRALITÉS

L'importance des surrénales fut établie déjà en 1856 par Brown-Séquard (19) qui montra qu'elles étaient indispensables à la vie. En 1927 seulement,

Steward, Rogoff et Hartman (19), préparent un extrait susceptible de prolonger la vie des animaux décapsulés.

C'est à partir de 1936 que furent isolés des corps cristallisés définis à partir des extraits corticaux et, en 1939, Reichstein (20) obtient par synthèse de la corticostérone pure. Depuis, l'étude des hormones corticosurrénales, fort complexe, reste l'objet de travaux importants. A ce jour, au moins 28 stéroïdes différents ont été isolés à l'état cristallisé du cortex surrénal. Ces substances ont été obtenues en utilisant différents solvants et plus spécialement le réactif de Girard (à base de chlorure d'acéthydrazide-pyridinium) qui donne avec les cétones des combinaisons solubles dans l'eau et presque insolubles dans les solvants organiques non-hydroxylés. Ces combinaisons sont dissociables par les acides et les composés cétoniques régénérés par l'éther.

Parmi les stéroïdes ainsi isolés par Kendall, Wintersteiner, Reichstein et leurs collaborateurs, certains paraissent sans action, tandis que d'autres ont une valeur fondamentale. C'est ainsi que l'on peut actuellement distinguer, Giroud (21):

— un complexe amorphe (cortin fraction de Kendall). Cette fraction amorphe, qui n'a pu encore être dissociée, semble des plus importantes. C'est elle qui a au maximum le pouvoir de conserver la vie. Grollman (22), en aurait récemment isolé un élément peu stable mais qui se serait révélé cent fois plus actif que la désoxycorticostérone;

— des composés identifiés:

les uns physiologiquement inactifs,
les autres physiologiquement actifs.

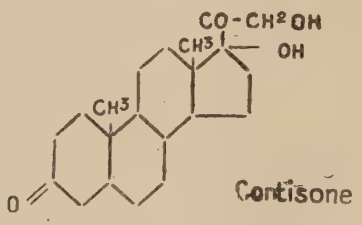
Ce n'est pas le lieu, pensons-nous, d'entreprendre l'étude de chacun de ces corps et nous croyons devoir

nous limiter à l'étude des deux hormones qui nous intéressent:

— la cortisone,
— la désoxycorticostérone.

Cortisone

La Cortisone, ou « Compound E » de KENDALL, est la 17 hydroxy-11 déhydro-corticostérone. C'est en 1936 qu'elle fut séparée des autres stéroïdes du cortex et en 1937 qu'elle reçut une formule chimique bien définie:



Préparation :

Mais la quantité d'hormone extraite des glandes surrénales restait très minime. Aussi a-t-on cherché à obtenir ce produit par synthèse. C'est SARETT (137), qui la réalisa d'une façon partielle en 1946 à partir des acides biliaires et surtout de l'acide désoxycholique. La difficulté de cette synthèse réside dans le fait qu'il n'existe pas dans la nature de stéroïdes avec un oxygène ou un oxhydrile en 11. Cependant, on a pu mettre au point une méthode permettant d'introduire un atome d'oxygène sur ce sommet et de transformer l'acide désoxycholique en acide hydroxycholénique. C'est en utilisant ces techniques que SARETT a pu obtenir assez de cortisone pour permettre des essais cliniques.

Signalons que les nouvelles recherches entreprises permettent d'envisager une production plus importante

et moins onéreuse de cette hormone. Sur 400 plantes étudiées, 2 ont été retenues, dont il est possible d'extraire les substances nécessaires pour la fabrication de l'acide désoxycholique. Ce sont un yam tropical, la dioscorea, qui pousse abondamment en Amérique centrale et en Afrique et le strophantus sarmentosus riche en sarmentogénine qui ne demande que 17 manipulations chimiques pour sa transformation en cortisone, tandis que la bile de bœuf en nécessite 34.

Propriétés :

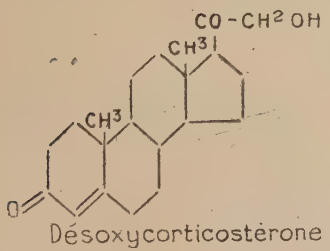
Cette hormone se présente sous la forme d'une poudre blanchâtre, cristalline. On a pu la préparer en fins cristaux qui en facilitent l'administration. Elle est insoluble dans l'eau.

Emploi :

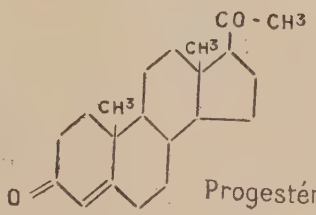
Elle est surtout utilisée sous forme d'acétate en suspension dans une solution saline dosée à 25 mg par cm^3. Une technique particulière a permis de l'obtenir en cristaux de 5 à 10 microns.

Désoxycorticostérone

Très voisine chimiquement de la progestérone dont elle ne diffère que par sa chaîne latérale, et dont elle a d'ailleurs certaines propriétés, quoique à un moindre degré.



Désoxycorticostérone



Progestérone

C'est la Δ 4 prégnénoldione.

Cette hormone a été d'abord obtenue par synthèse; elle fait partie des hormones surrénales naturelles et a été extraite du cortex par REICHSTEIN et Van EUW (23).

Obtention :

Sa synthèse a été réalisée en 1937 par M. STEIGER et REICHSTEIN (24), à partir des produits de dégradation du stigmastérol, stérol de la graine du soja. On peut également l'obtenir à partir du cholestérol. On part du noyau tétracyclique sur lequel on fixe la chaîne latérale appropriée en C^{17} et une fonction cétone en C^3 après transposition de la double liaison. GIROUD (21), schématise le processus de la façon suivante :

Voir planche ci-contre

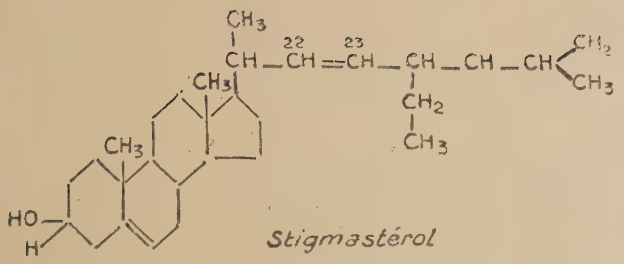
Propriétés :

C'est une substance cristallisée fondant à 180-182°, soluble dans l'eau et divers solvants organiques. Son ester acétique fond à 157-159° et a un pouvoir rotatoire spécifique de + 184° en solution à 1 % dans l'alcool absolu.

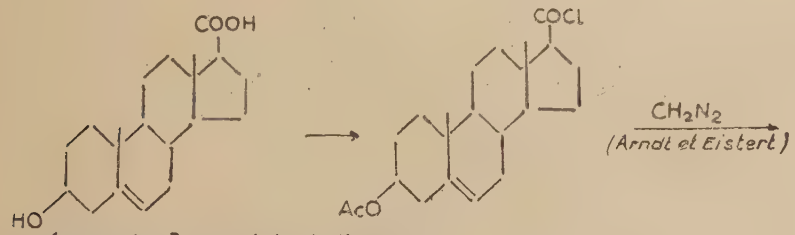
Emploi :

Elle est utilisée en thérapeutique sous forme d'acétate soluble dans l'huile à la dose de 2,5 et 10 mg par cm^3 pour injections sous-cutanées.

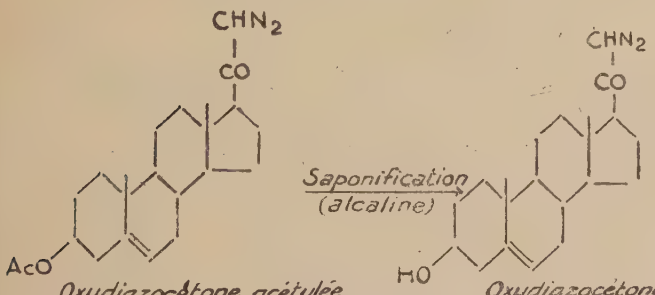
Un mode d'emploi original consiste à « implanter » sous la peau des pellets obtenus en comprimant les cristaux d'acétate de désoxycorticostérone.



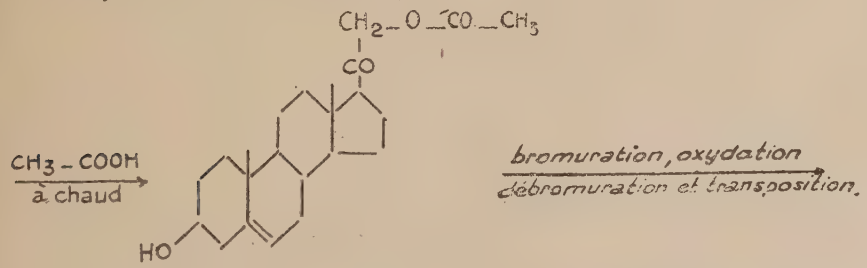
Stigmastérol

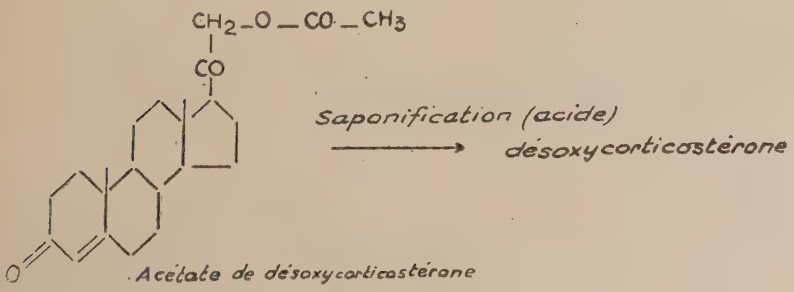


Acide Δ_5-3-Oxy-étiocholénique
(obtenu par dégradation du cholestérol ou du stigmastérol)



Oxydiazocétone acétylée — Oxydiazocétone





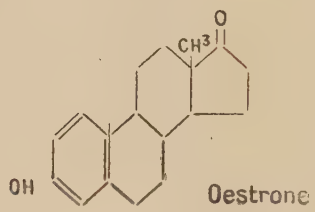
Acétate de désoxycorticostérone

HORMONES SEXUELLES

Hormones femelles

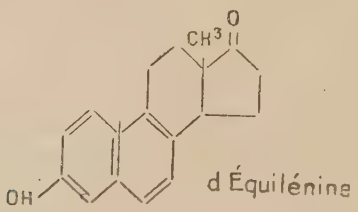
ŒSTRONE (folliculine)

L'établissement de la formule de la folliculine est dû aux travaux de nombreux auteurs parmi lesquels BUTENANDT (25), COHEN, COOK et GIRARD (26).



Préparation :

La synthèse totale ou partielle a résisté longtemps à toute tentative. Cependant, l'ensemble des travaux entrepris à ce sujet semble être couronné par le succès de BOCHMANN, COLE et WILDS (27), qui ont pu réaliser la synthèse de la d équilénine dont MARKER (28) a montré la réduction possible en œstrone.



Mais, le plus souvent, on l'extrait de l'urine de jument gravide ou de celle d'étalon. De nombreux procédés ont été préconisés, qui tendent tous à obtenir la folliculine après une hydrolyse acide et traitements successifs par les solvants organiques (toluène, éther)

et la lessive de soude. Ils nécessitent l'emploi de grosses quantités d'urines et de solvants. GIRARD (29), propose une méthode plus rapide et moins pénible.

Propriétés :

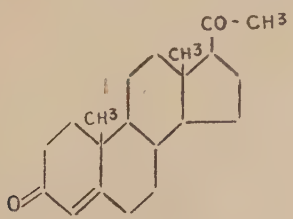
La folliculine se présente sous l'aspect d'une substance blanche, cristallisée, fondant à 256°. Très peu soluble dans l'eau et peu soluble dans les solvants organiques habituels. En solution dans l'acide sulfurique et en présence de vanilline, elle se colore en rouge orangé, passant au rouge puis au violet par addition d'eau. Elle se dissout dans le réactif de FROHDE en prenant une coloration bleue, virant en quelques minutes au vert puis au brun jaune, accompagnée parfois d'une fluorescence verdâtre, HAUSSLER (30).

Emploi :

Elle est utilisée sous forme de solution aqueuse ou huileuse en injections sous-cutanées ou intramusculaires. Son dérivé benzoïque serait plus actif qu'elle par voie buccale.

PROGESTÉRONE

Elle répond à la formule suivante :



Progestérone

Préparation :

Cette hormone peut être obtenue par synthèse ou préparée à partir du corps jaune et du placenta.

a) *Synthèse.* — Elle a été réalisée par BUTENANDT (25), à partir du stigmastérol de la fève de Calabar, puis du cholestérol, après avoir pu l'obtenir aux dépens des dérivés de l'androstane. FERNHOLZ (31) part du stigmastérol du soja; une monographie de SIVADJIAN (32) donne les détails de cette opération qui peut se ramener à trois étapes principales:

1) Préparation de l'acide hydroxy-3-bisnor-cholénique,
2) Obtention de la prégnénolone,
3) Obtention de la progestérone.

b) *Préparation.* — Les nombreux procédés d'extraction de la progestérone à partir du corps jaune ou du placenta publiés par différents auteurs s'inspirent de celui proposé par ALLEN et MEYER (33) auquel ils apportent quelques modifications intéressant surtout les coefficients de partage entre les divers solvants utilisés.

Propriétés :

La progestérone se présente sous deux formes cristallisées fondant l'une à 128°, l'autre à 121°. Pour SLOTTA et FELS (34), il s'agirait de deux isomères, tandis que BUTENANDT (17) pense que l'on est en présence d'un simple polymorphisme cristallographique.

C'est une poudre blanche cristalline, peu soluble dans l'eau, plus soluble dans les liqueurs alcalines (qui la décomposent), soluble dans les solvants organiques et les huiles.

Pouvoir rotatoire : + 192°.

Elle donne une coloration brun violet ou rouge en présence d'une solution alcoolique à 1 % de m-dinitrobenzène et de lessive de potasse à 15 %.

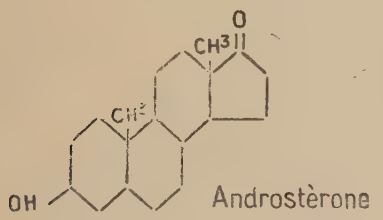
Emploi :

Elle est utilisée sous forme de solution injectable huileuse dosée à 1 ou 3 mgs d'hormone pure par cm^3.

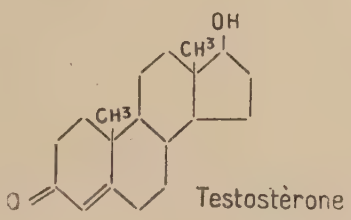
Hormone mâle

TESTOSTÉRONE

C'est grâce à la technique de GALLAGHER et KOCH (35) sur la croissance de la crête de chapons que BUTENANDT (17) arriva à isoler en 1931, de l'urine d'homme, la première hormone masculine, l'androstérone, à l'état cristallisé. La formule qu'il proposa fut confirmée par la synthèse partielle réalisée en partant de l'épidihydrocholestérol, l'androstérone étant un produit de transformation de la testostérone dans l'organisme.



Androstèrone



Testostèrone

Préparation :

Synthèse. — Tandis que certains auteurs cherchaient à réaliser pour cette hormone testiculaire la synthèse réussie pour l'hormone femelle urinaire, d'autres parvenaient à l'obtenir à partir des testicules. RUZICKA et WETTSTEIN (16) purent finalement la préparer à partir du stigmastérol.

Actuellement, elle est obtenue du dérivé dibromé de l'acétylcholestérol en passant par les trois étapes suivantes, SIVADJIAN (32) :

— déhydroandrostérone,

— androstène-diol,

— testostérone.

Propriétés :

Poudre blanche dont le point de fusion est à 154° et le pouvoir rotatoire de + 104° (en solution dans l'alcool absolu) très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther, plus soluble dans l'alcool et l'acétone.

Elle donne une coloration violette en présence d'une solution alcoolique à 1 % de m-dinitrobenzène et de lessive de potasse à 15 %.

Emploi :

On utilise surtout ses esters dont l'activité physiologique est plus élevée, et en particulier le propionate, sous forme de solution injectable huileuse dosée à 5 ou 10 mg par cm^3.

HORMONE ANTE-HYPOPHYSAIRE

Cortico-stimuline

(ou A.C.T.H. — adreno-corticotropic hormone)

Cette hormone corticotrope fait partie des quelques 28 hormones sécrétées par l'hypophyse, « ce grand tableau de bord de notre organisme », GUILBERT (36).

Au point de vue chimique, on ne sait rien de sa structure. Au stade de pureté où on l'obtient c'est une substance protéique, relativement simple, dont le poids moléculaire est d'environ 20.000, et le point isoélectrique de 4,65 à 4,70.

Préparation :

Les méthodes proposées sont toutes complexes et onéreuses. Elles sont basées sur une extraction à partir d'hypophyses d'animaux (porc, mouton).

GUILBERT (36), rapporte le procédé utilisé par COLLIP en 1934, rappelé par COSTE et DELBARRE (37).

Depuis, d'autres techniques ont été proposées. Toutes tendent à éliminer successivement les différents contaminants.

Coste et Delbarre (37), considérant qu'en thérapeutique « il peut être superflu de disposer d'une hormone purifiée à l'extrême », ont obtenu de bons résultats avec un produit préparé à partir d'hypophyse de bœuf ou de mouton, regrettant que les conditions d'abattage des porcs en France ne permettent pas de se servir de l'hypophyse (plus riche en A.C.T.H.) de cet animal.

Choc mao li (38) propose une activation de cette hormone par la chaleur en milieu acide.

Geschwind (39) prépare, à partir de la partie protéinique de l'A.C.T.H. de mouton, des fractions non protéiques à activité corticotrope.

Propriétés :

Elle est soluble dans l'eau, mais insoluble dans les solvants organiques. Elle est thermostable (détruite seulement par une ébullition d'au moins 15 minutes) et résiste aux bases et aux acides faibles. Aucune réaction colorée caractéristique n'a pu être mise en évidence.

Avec Guilbert (36), il y a lieu de remarquer que la chimie de cette hormone est actuellement la chimie de son support. « Dire qu'une hormone hypophysaire est soluble dans l'eau et insoluble dans l'éther, c'est dire qu'elle est liée à un support et que l'ensemble est soluble dans l'eau et insoluble dans l'éther, sans préjuger des propriétés réelles de l'hormone elle-même ».

Emploi :

Cette hormone est présentée sous forme d'une poudre blanche injectable après dissolution dans du sérum physiologique.

RECHERCHE ET DOSAGE

HORMONES STEROÏDES

HORMONES CORTICO-SURRÉNALES
HORMONES SEXUELLES

GÉNÉRALITÉS

Nous avons signalé dans l'étude chimique rapide de ces éléments que leur présence dans l'urine avait permis aux physiologistes de déterminer leur existence et d'entreprendre leur étude. Les biochimistes, à leur tour, utilisent ce mode d'élimination pour procéder aux recherches et dosages qui permettent aux cliniciens d'être renseignés sur l'activité des organes producteurs de ces hormones. Certes, l'examen des urines, à ce sujet, n'est pas à l'abri de toute critique puisqu'aussi bien ce que l'on retrouve dans ces urines n'est pas l'hormone elle-même, mais un produit de transformation. Il serait préférable d'opérer sur le milieu même dans lequel ces produits de sécrétion sont déversés et circulent, c'est-à-dire le sang. « Il est paradoxal, en effet, de constater que nous en sommes toujours en hormonologie sexuelle à l'analyse des urines, abandonnées pour des dosages dans le sang et autres humeurs de l'organisme depuis près de trente ans dans tous les autres secteurs de la biologie clinique », CHEYMOL, CARIDROIT et HENRY (39[bis]). Mais il faut se rappeler que ces milieux contiennent les hormones à étudier dans des proportions infimes et sous des formes variables. Les résultats obtenus en étudiant l'urine paraissent d'ailleurs suffisants pour éclairer la clinique. Si ces méthodes peuvent être discutées sur le plan chimique elles n'en

constituent pas moins un moyen d'investigation intéressant, même si elles ne dosent que des déchets hormonaux.

Les protocoles utilisés, d'ordre qualitatif ou quantitatif, sont très nombreux et comprennent des méthodes physico-chimiques, physiques, ou microbiologiques. Nous ne pouvons pas ici entrer dans le détail de toutes ces techniques; nous en rappellerons seulement le principe. Les noms des auteurs de méthodes ou de modifications de méthodes avec l'indication bibliographique sont groupés dans les tableaux annexés plus bas (40).

METHODES PHYSICO-CHIMIQUES

MÉTHODES COLORIMÉTRIQUES

Elles utilisent la propriété qu'ont les hormones de donner des colorations caractéristiques en présence de certains réactifs. Elles comportent dans un premier temps l'hydrolyse de ces hormones (conjuguées aux acides sulfurique ou glycuronique), puis l'extraction du stéroïde obtenu, par un solvant organique qui, évaporé, laisse un résidu repris par le réactif approprié.

Dosage des hormones cortico-surrénales

Deux méthodes chimiques permettent d'évaluer les corticoïdes urinaires :

— celle de Talbot et Saltzman (41),
— celle d'Heard, Sobel et Venning (42).

Toutes deux sont basées sur les propriétés réductrices présentées par la chaîne latérale des stéroïdes surrénaliens. Les chiffres obtenus, s'ils sont le reflet assez fidèle de l'activité corticale ne correspondent ce-

pendant pas en valeur absolue, ceux de la méthode de HEARD étant normalement environ cinq fois plus élevés. Ces différences seraient dues au fait que TALBOT opère une extraction des corticoïdes de l'urine à pH neutre et HEARD à pH 1: dans ce dernier cas l'extraction des corticoïdes est plus complète. De plus, contrairement à la technique de HEARD, le procédé utilisé par TALBOT avec les nombreuses purifications prévues, élimine une grande quantité de substances réductrices de l'urine différentes du type 11-oxystéroïde.

HEUSGHEM (40), cite encore la méthode préconisée par STAUDINGER pour le dosage colorimétrique des stéroïdes réducteurs dans le tissu surrénalien.

Dosage des hormones sexuelles

a) *Œstrone :*

Il est basé sur la réaction de coloration obtenue par KOBER en 1931: un résidu œstrogène chauffé avec une solution de phénol dans l'acide sulfurique donne une fluorescence verte qui fait place après addition d'eau et nouveau chauffage à une coloration rouge dont l'intensité dépend de la quantité d'œstrogène utilisée.

Les modifications pratiques apportées au principe de ce dosage sont nombreuses, chaque auteur imaginant les variantes opératoires qui lui paraissent nécessaires.

En particulier, pour corriger les erreurs d'appréciation dues aux impuretées pigmentées existant dans les extraits sur lesquels se fait la réaction de coloration, certains proposent le perfectionnement suivant: « l'adjonction d'acétone à la solution sulfurique fait disparaître progressivement la coloration rouge donnée par la folliculine. En faisant à l'électrophotomètre de MEU-

NIER deux lectures à 18 heures d'intervalle, on peut évaluer la part qui revient aux phénol-stéroïdes exprimés en œstrone. »

La technique proposée par JAYLE (45) est la suivante :

100 cm^3 d'urines préalablement hydrolysés en présence de 10 % d'acide chlorhydrique sont soumis à trois extractions successives par 10 cm^3 d'éther. On évapore après lavages répétés par le carbonate de soude à 10 % et l'eau distillée.

Le résidu, repris par 10 cm^3 de benzène, est extrait deux fois par une solution normale de soude. On acidifie à pH 3, reprend par l'éther, lave et évapore.

Le résidu obtenu est repris par 2 cm^3 d'alcool absolu.

On place 0,4 cm^3 dans un tube et 1 cm^3 dans un autre et évapore à sec.

On verse alors dans chaque tube 0,8 cm^3 de réactif de KOBER. Après une chauffe de 2 minutes et demie au bain-marie, on plonge les tubes 30 secondes dans la glace fondante et ajoute 1,2 cm^3 d'eau bi-distillée. On porte de nouveau au bain-marie pendant une minute et refroidit.

On ajoute enfin 2 cm^3 d'acétone aqueuse à 50 % et au bout d'une minute procède à une première lecture, puis à une seconde 18 heures après.

Récemment, JAYLE (46), a apporté quelques variantes à cette technique, qui la rendent plus précise et plus sensible.

MÉTHODE DE DOSAGE DES ŒSTROGÈNES DANS LES URINES

	AUTEURS
Technique colorimétrique	44 — Kober (modifiée par).
	47 — Cohen, Marrian.
	48 — Cartland.
	49 — Pincus.
	50 — Venning.
	51 — Bachmann.
	52 — Szego, Samuels.
	53 — Schwenk.
	54 — Gortz.
	55 — Schmulovitz.
	56 — Talbot.
	57 — Kleiner.
	58 — Zimmerman.
	59 — Vertch, Fletcher, Milone.
	60 — David.
	61 — Masquelier, Jaubert.

b) *Progestérone :*

C'est sous la forme de glycuronate de prégnandiol que la progestérone est éliminée par l'urine. Aussi, la détermination de la proportion de prégnandiol retrouvée constitue-t-elle une méthode d'appréciation de l'activité lutéinique. Suivant les travaux de Breston, de Westphall et de Huber (62), l'excrétion de glycuronate de prégnandiol est, en effet, constante après injection de progestérone et, de plus, cette excrétion est proportionnelle à la quantité de lutéine injectée.

Principe de la méthode :

Il est basé sur la coloration jaune donnée par le prégnandiol en présence d'acide sulfurique. Suivant Gleyzes, cette technique, proposée par Talbot (63) s'avérerait plus précise que la méthode pondérale proposée par Huber. Le dosage s'effectue sur le résidu obtenu après hydrolyse et extraction (effectuées en un seul temps).

c) *Testostérone :*

Les testicules sécrètent entre autres la testostérone, rapidement dégradée en 17 cétostéroïdes.

Pratiquement, on emploie pour le dosage de ces corps soit la méthode de ZIMMERMAN (64) à laquelle des modifications ont été apportées par de nombreux auteurs (voir tableau bibliographique ci-dessous), soit celle de PINCUS (72).

La première est basée sur l'appréciation de la coloration violette donnée par la fonction cétone des stéroïdes en présence de métadinitrobenzène en milieu alcalin, la seconde sur celle de la coloration bleue donnée par certains stéroïdes avec le trichlorure d'antimoine, après chauffage.

Les chiffres différents donnés par ces deux techniques semblent dûs à l'interférence des pigments urinaires sur la coloration obtenue. C'est pourquoi certains auteurs conseillent :

— soit une purification chromatographique des extraits urinaires,

— soit une séparation préalable des corps cétoniques par le réactif T de GIRARD,

— soit une extraction des impuretés urinaires.

Mais il ne faut pas perdre de vue que les 17 cétostéroïdes dérivent aussi de l'activité cortico-surrénalienne et il faudra, dans une interprétation physiologique des résultats du dosage, que la symptomatologie et d'autres tests biologiques permettent de donner aux chiffres retenus leur véritable signification clinique en montrant ce qui revient à chacun des organes, testicules, surrénales, hypophyse.

MÉTHODE DE DOSAGE DES 17 CÉTOSTÉROIDES URINAIRES

	AUTEURS
Technique colorimétrique	1) 64 — ZIMMERMAN.
	Modifications principales :
	65 — ŒSTING, WEBSTER.
	66 — FRIEDGOOD, WHIDDEN.
	67 — CALLOW, CALLOW-EMMENS.
	68 — TALBOT, BERMAN.
	69 — FRAZER, FORBES, ALBRIGHT.
	70 — HORTORFF, KOCH.
	71 — CAHEN, SALTER.
	2) 72 — PINCUS.

METHODES PHYSIQUES

SPECTROPHOTOMÉTRIE DANS L'ULTRA-VIOLET

Elle est basée sur le fait que « plusieurs facteurs chimiques et divers arrangements moléculaires, caractéristiques des hormones stéroïdes, provoquent une absorption dans certaines régions de l'ultra-violet. Cette méthode offre certainement des possibilités. C'est ainsi que CHEVALIER, CORNIL et VERDOLLIN (73) la proposent pour le dosage des œstrogènes urinaires, tandis que REYNOLDS et GINSBURG (74) pensent pouvoir, grâce à elle, identifier la progestérone dans le sang.

En réalité, si les résultats obtenus à partir de solutions pures d'hormones semblent satisfaisants, il n'en est plus de même avec les milieux biologiques.

La même réserve vaut pour une simple recherche qualitative, certaines fonctions ou dispositions moléculaires, pourtant d'une importance essentielle dans la structure des hormones stéroïdes, n'étant pas décelables dans l'ultra-violet.

SPECTROPHOTOMÉTRIE DANS L'INFRA-ROUGE

Elle semble plus intéressante. Ainsi que le signale C. HEUSGHEM (40) « la détermination de l'architecture moléculaire de ces substances endocriniennes se révèle en effet hautement spécifique par cette technique. Dans une première partie du spectre (allant de 2,5 à 7 μ environ) apparaissent les bandes d'absorption correspondant aux principales fonctions chimiques des stéroïdes, tandis que la seconde partie du spectre (de 7 à 13 μ environ) se révèle à ce point caractéristique de la structure moléculaire examinée qu'il est permis d'affirmer que chaque stéroïde y donne une image spécifique permettant par ailleurs de l'identifier ».

En ce qui concerne l'excrétion des stéroïdes dans l'urine, PRELOG (75), d'une part, et DOBRINER et LIEBERMAN (76), d'autre part, sont arrivés (après séparation chromatographique) à caractériser par cette méthode 46 stéroïdes différents.

CHROMATOGRAPHIE

Cette méthode d'absorption, qui a été depuis, l'objet de très nombreuses applications, est utilisée dans le cas particulier pour la séparation, qualitative et quantitative, des stéroïdes entre eux. Elle permet de déterminer exactement les modifications des rapports existants entre ces différents corps ; cette détermination est en réalité, sur le plan de la clinique endocrinienne, plus importante que celle de l'excrétion des stéroïdes eux-mêmes.

Nous avons vu que PRELOG, DOBRINER et LIEBERMAN avaient utilisé cette méthode de séparation pour caractériser les stéroïdes par l'infra-rouge. STIMMEL (77), propose de procéder déjà à cette même séparation pour les trois œstrogènes naturels avant d'entreprendre leur dosage colorimétrique.

Plus récemment, ZAFFARONI (78) transforme les stéroïdes en hydrazones solubles dans l'eau au moyen du réactif T de GIRARD et absorbe ces hydrazones sur papier, le développement du chromatogramme étant réalisé par une solution d'alcool butylique. La position des stéroïdes est ensuite révélée au moyen d'iodoplatinate ou d'iodobismuthate.

POLAROGRAPHIE

Cette technique d'identification et de dosage « simple, fidèle et constante » a été, elle aussi, jusqu'à ce jour peu utilisée pour les stéroïdes. Les travaux entrepris par EISENBRAND et PICHER (79), WOLFE, HERSHBERG et FIESER (80), ont d'abord porté sur des œstrogènes en solutions pures.

Considérant que les stéroïdes phénoliques ne donnent directement aucune vague polarographique, on doit pour les doser par cette méthode, fixer sur leur molécule un groupement chimique capable de provoquer une réduction électrolytique. Dans ces conditions, les auteurs ont pu retenir :

« La possibilité de réaliser après leur transformation en nitrosodérivés, un dosage global et spécifique des œstrogènes lorsqu'ils sont en mélange avec n'importe quel stéroïde;

» La possibilité de réaliser le dosage spécifique de chacun des œstrogènes lorsqu'ils sont tous trois en mélange. »

Cette technique a été alors utilisée pour la détermination des œstrogènes dans les urines. Elle se caractérise par la spécificité et la sensibilité des dosages et par la possibilité de détermination individuelle des œstrogènes urinaires pendant la grossesse.

METHODE MICROBIOLOGIQUE

L'action des microorganismes sur les stéroïdes en tant que procédé analytique a été utilisée jusqu'à ce jour seulement dans l'oxydation quantitative de l'œstradiol en œstrone par HEUSGHEM et WELSCH (81).

« Si un Streptomyces est ensemencé en milieu minéral simple avec une solution alcoolique d'œstradiol comme seule source de carbone, on constate une diminution progressive de l'œstrogène alcoolique, tandis que de l'œstrone apparaît de plus en plus dans le milieu de culture pour atteindre un maximum de concentration vers le quatrième jour de la croissance du germe. A partir de ce moment, le taux de l'œstrone diminue pour devenir négligeable aux environs du septième jour. Streptomyces utilise l'œstradiol pour son développement en le transformant en œstrone qui est alors utilisée à son tour au fur et à mesure de son apparition dans le milieu ».

HORMONE ANTE-HYPOPHYSAIRE

DOSAGE DE LA CORTICO-STIMULINE (A.C.T.H.)

« Tout dosage chimique ou colorimétrique de cette hormone est impossible en raison de sa nature protéïque » (37). Les dosages pondéraux, viciés par des contaminants protéïques, qui subsistent lors de la préparation de l'A.C.T.H., ne peuvent non plus être utilisés.

On ne possède actuellement que des méthodes biologiques et, naturellement, comme dans tout dosage biologique, elles sont par certains côtés discutables.

GUIBERT (30), en cite deux:

— Le test d'ANSELMINO et HOFFMANN sur la souris entière, par l'étude des modifications histologiques des surrénales ;

— Le test de COLLIP, sur rat hypophysectomisé. La surrénale gauche est prélevée comme témoin et on examine la surrénale droite après injection du produit à essayer.

COSTE et ses collaborateurs (37), pour doser l'activité corticotrope de leurs préparations d'A.C.T.H., ont d'abord essayé une technique basée sur les variations de l'éosinophilie sur les animaux d'expérience (rat) après injection de l'hormone. Ils ne peuvent encore tirer de conclusion pour ce qui concerne cette méthode.

Ces auteurs ont aussi utilisé le test de SEYERS :

SEYERS et ses collaborateurs (82), depuis 1943 étudient les variations de l'ascorbie surrénalienne et la teneur des surrénales en esters du cholestérol à la suite de l'injection de l'A.C.T.H.

Quand on injecte à un animal une quantité convenable d'A.C.T.H., on observe dans les surrénales, et dans l'heure qui suit l'injection, une chute brutale de la teneur de la glande en acide ascorbique. La chute du taux des esters du cholestérol est plus lente à se produire, mais plus persistante.

Les résultats obtenus leur ont paru satisfaisants.

Pour L. SOFFER (83), l'inhibition du phénomène de SHWARTZMAN par l'A.C.T.H. peut fournir une méthode expérimentale convenable pour les dosages biologiques de cette hormone.

Nous rappelons que le phénomène de SHWARTZMAN est caractérisé par une nécrose hémorragique de la peau, déclenchée par l'injection intra-veineuse d'un filtrat de cultures de bactéries chez un animal préparé par des injections intradermiques de ce même filtrat ou d'un autre.

La cortico-stimuline est sans effet si on l'injecte avant la préparation de l'animal ; mais « l'injection

de 12,5 mg de cette hormone entre la préparation et l'injection déclanchante supprime le phénomène de Shwartzman 8 fois sur 10. »

BIOCHIMIE

HORMONES STEROÏDES

HORMONES CORTICO-SURRÉNALES
HORMONES SEXUELLES

GÉNÉRALITÉS

Nous avons vu à propos de l'origine chimique de ces corps que l'on admet en général leur biogénèse à partir du cholestérol tissulaire. Cet élément, assez abondant dans les organes générateurs de ces substances, source naturelle à partir de laquelle elles peuvent être synthétisées, [comme l'expérience l'établit d'ailleurs (Long (84), Glaesson et Hillard (85), Rondoni (86)] est le point de départ d'un métabolisme assez compliqué. Ses phases intermédiaires nous sont mal connues et sujettes à des hypothèses diverses ; elles donnent lieu à la formation d'hormones actives, utilisées rapidement par l'organisme, et finalement catabolisées et éliminées.

Rappelons encore que dans son Textbook of Endocrinology (1947), Selye résume la façon dont il conçoit la biogenèse de ces hormones depuis le cholestérol. La prégnénolone, corps intermédiaire obtenu par transformation du cholestérol, est pour cet auteur « le produit transitoire qui, chimiquement et physiologiquement, a le plus de raison d'être considéré comme relai entre le cholestérol et les hormones stéroïdes ».

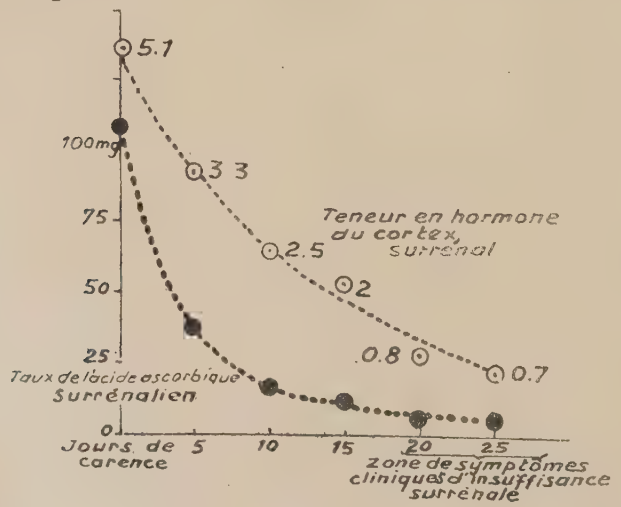
HORMONES CORTICO-SURRÉNALES

Anabolisme

Si pour les œstrogènes et les androgènes on peut, en anticipant parfois sur les faits, imaginer une chaîne métabolique assez logique, en ce qui concerne les stéroïdes corticaux l'obscurité est à peu près totale.

Le taux du cholestérol et de la vitamine C du cortex surrénalien diminue rapidement à la suite d'une excitation de cet organe par l'intermédiaire de l'hypophyse. De là à considérer ces deux substances comme intimement liées à l'anabolisme des corticoïdes, il n'y a qu'un pas (HEUSGHEM), (40).

Ainsi que nous l'avons vu plus haut, GIROUD et ses collaborateurs (15) ont bien établi la relation existant entre la sécrétion hormonale et la teneur de l'organe en vitamine C. Ils ont constaté que la chute de cette sécrétion suit celle de l'acide ascorbique, et provoqué son relèvement par l'apport de cette vitamine. Cette baisse de la production de l'hormone corticale, en fonction de celle de la vitamine C, est illustrée par ces auteurs par la courbe ci-dessous :



Diminution progressive de l'hormone corticale en fonction de la diminution de l'acide ascorbique dans la surrénale au cours de la carence *C*, d'après A. GIROUD, N. SANTA et M. MARTINET.

Par ailleurs, GIROUD (21), fait encore remarquer que toutes les hormones corticales ont une fonction cétone en 3. Or, il semble bien que pour leur élaboration par le tissu approprié, l'acide ascorbique soit nécessaire.

On sait aussi que la vitamine C, hydrosoluble, franchit rapidement la barrière intestinale pour s'accumuler dans certains organes dont le cortex surrénalien, l'hypophyse et les ovaires. Le dosage qui a pu être effectué au niveau de ces glandes donne environ :

— plus de 100 mg d'acide ascorbique pour 100 gr d'organe frais au niveau de la surrénale et de l'hypophyse,
— 100 mg au niveau du corps jaune et de l'ovaire,
— 40 mg au niveau du testicule.

Cette proportion est élevée et les travaux rappelés ci-dessus sont en faveur d'une action importante de l'acide ascorbique dans l'anabolisme des hormones du cortex.

Si l'on tient compte de l'hypothèse suivant laquelle les hormones pourraient être formées de sept demi-molécules de glucose, il est possible d'envisager que l'intervention de la vitamine C, dans la genèse des hormones de la cortico-surrénale, s'explique par le rôle que joue ce bio-catalyseur dans le métabolisme des glucides.

D'autre part, l'acide ascorbique possède les propriétés d'un transporteur d'hydrogène et il a été démontré que certains éléments inactifs, sécrétés par le cortex, pouvaient devenir physiologiquement actifs par oxydation ou réduction.

C'est dire que les hypothèses sur l'anabolisme de ces hormones ne manquent pas.

Catabolisme

Le catabolisme ne le cède en rien, en difficulté, à l'anabolisme. On sait, par exemple, qu'in-vivo, les hormones du type 11-oxy sont rapidement utilisées, mais on ne connaît pas les produits intermédiaires de transformation; on sait seulement qu'une partie passe dans les urines sans altération de la chaîne latérale, sous forme conjuguée ou non. A côté de ces hormones éliminées sans modification de structure, d'autres, par dégradation de leur chaîne latérale, sont retrouvées dans l'urine à l'état de 17 cétostéroïdes.

HORMONES SEXUELLES

Hormones femelles

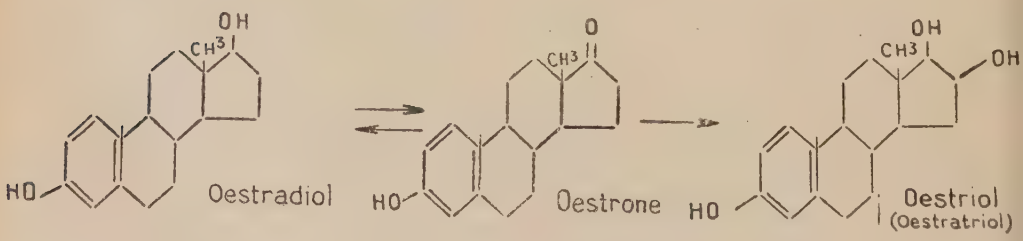
a) ŒSTRONE

Quelques étapes manquent encore dans l'étude du métabolisme des œstrogènes. On peut cependant distinguer deux stades :

— Transformation réversible de l'œstradiol en œstrone (anabolisme),

— Transformation irréversible de l'œstrone en œstriol (catabolisme).

Ils sont schématisés de la façon suivante par HEUSCHEM (40) :



Anabolisme :

Cette façon de voir pour la première phase semble justifiée par certains faits expérimentaux dûs à HEARD et HOFFMAN (87), qui retrouvent de l'œstrone dans l'urine de l'homme après administration d'œstradiol, SIROUD (88), qui parvient à isoler de l'œstradiol dans l'urine de lapins après injection d'œstrone ; mais rien ne permet encore de savoir lequel des deux stéroïdes, œstradiol ou œstrone, apparaît le premier dans l'ovaire; cependant, à cause de sa plus grande activité, on propose de considérer l'œstradiol comme le point de départ du métabolisme œstrogénique. Quel en est le précurseur immédiat? Certains auteurs pensent que ce pourrait être l'œstranétriol; mais cela reste à prouver.

Catabolisme :

En ce qui concerne la transformation de l'œstrone en œstriol, elle a pu être démontrée avec certitude chez l'homme par PINCUS et PEARLMAN (89): La production d'œstriol dans l'organisme peut s'expliquer par une oxydation de l'œstrone en 16 céto-œstrone, suivie d'une réduction en 17 céto-œstrone, puis de la formation d'œstriol. Il est en fait admis actuellement que l'œstriol est le catabolite normal de l'activité œstrogénique.

b) PROGESTÉRONE

Anabolisme :

D'après les travaux de VENNING et BROWNE (90) et de PEARLMAN et PINCUS (91), la progestérone, la désoxycorticostérone, le cholestérol et la Δ 5 prégnénolone peuvent être considérés comme les précurseurs certains du prégnandiol. On admet, en général, étant donné leur parenté chimique, une transformation de la progestérone en prégnandiol, mais les renseignements manquent pour ce qui concerne les transformations du cholestérol

et de la Δ 5 prégnénolone. Malgré cette lacune, on peut considérer que le métabolisme des stéroïdes progestatifs comprend les étapes suivantes :

cholestérol ⟹ Δ 5 Prégnénolone ⟹ Progestérone ⟹ Prégnandiol,

d'autant plus que si le passage par la Δ 5 prégnénolone n'a pu être démontré in vivo, il a été réalisé par Mamoli (92) sous l'action de microorganismes.

Catabolisme :

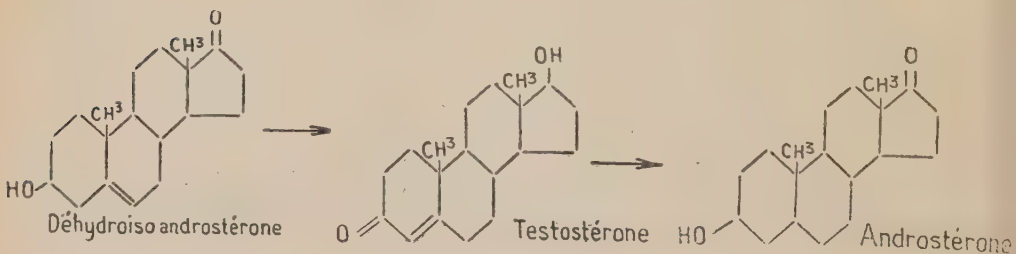
Il reste cependant que le prégnandiol n'est pas le seul catabolite de la progestérone. Après administration de progestérone, on ne trouve dans l'urine, sous forme de prégnandiol, qu'une faible proportion de l'hormone utilisée; ce qui laisse supposer qu'une partie de progestérone a été détruite dans l'organisme ou que cette hormone est éliminée sous la forme d'autres catabolites non encore intégrés dans le cycle normal du métabolisme de ce stéroïde.

Hormone mâle

TESTOSTÉRONE

Anabolisme :

On ne connaît pas encore le précurseur de la testostérone. Les étapes suivantes ont été proposées comme mécanisme possible de cet anabolisme.



Ce schéma est établi d'après les travaux de DANBY (93), qui pense que certains androgènes en C 19 isolés de l'urine peuvent être des précurseurs de la testostérone. La déhydroisoandrostérone, par exemple, perfusée au travers des testicules, fait augmenter le taux des androgènes dans le perfusat.

Catabolisme :

Les nombreuses réactions intermédiaires qui ont trait à la filiation des métabolites urinaires à partir de la testostérone restent malheureusement hypothétiques in vivo. L'un des processus les plus logiques du passage de la testostérone aux stéroïdes, que l'on retrouve augmentés chez l'animal après injection de testostérone, est le suivant :

— oxydation de la fonction alcool de la testostérone,

— saturation de la double liaison en 3-4, qui donne 2 isomères de position par rapport au carbone 5,

— formation de deux nouveaux isomères, par réduction de la fonction cétone en C 17, de chacun des 2 corps précédents.

On a ainsi 4 métabolites possibles de la testostérone, dont trois, l'androstérone, l'isoandrostérone, l'étiocholanone se retrouvent dans les urines après injection de testostérone, tandis que le quatrième, l'étiocholanolone, n'a pas été isolé dans ce milieu.

ROLE DU FOIE

Il y aurait lieu d'étudier le rôle de différents agents sur le métabolisme des stéroïdes. Il n'est pas possible, dans ce travail, d'entrer dans de pareilles considérations. Après avoir rappelé l'influence de l'alimentation, de

l'effort, de certaines maladies, LICHTWITZ (94), nous nous arrêterons un peu plus longuement sur le rôle du foie.

Ce viscère a une action importante dans le métabolisme des stéroïdes. Si l'on ne sait trop comment il intervient pour les stéroïdes classés dans la catégorie dite « corticale », son action a été bien étudiée en ce qui concerne les hormones sexuelles et plus généralement les 17 cétostéroïdes.

ŒSTRONE

Le catabolisme et le mécanisme d'action des œstrogènes ne sont pas seulement limités aux organes sexuels femelles. Le foie détruit l'œstrone pour la transformer en œstriol, ce qui expliquerait l'augmentation des œstrogènes si le foie est insuffisant. Ce viscère est un élément de leur activation en apportant les éléments indispensables à leur action sur l'utérus (95) et un inactivateur de leur pouvoir physiologique. Les auteurs qui ont étudié cette influence hépatique, l'expliquent:

— soit par une glycuro-conjugaison ou par une destruction des œstrogènes au niveau de cet organe,

— soit par une excrétion par la bile.

ZONDEK (96), a émis l'hypothèse d'une destruction possible par une « œstrinase ». HELLER (97), pense qu'il s'agirait d'une oxydase. HERTZ (98), entr'autres, a montré que la déficience en facteur B provoque une diminution du pouvoir inhibiteur du foie vis-à-vis des œstrogènes.

Enfin, on a tenté d'expliquer, en partie tout au moins, cette inactivation par une circulation entéropatique conduisant à une excrétion de ces hormones par la bile.

PROGESTÉRONE

Différents faits semblaient avoir montré que la transformation de la progestérone en prégnandiol se produisait au niveau de l'utérus. Mais d'autres expériences ont établi que le foie intervient en inactivant la progestérone in vivo, HEARD (42). C'est aussi à son niveau que s'opère la combinaison provoquant l'élimination du prégnandiol dans les urines sous la forme de prégnandiol-glycuronate sodique.

TESTOSTÉRONE

Le foie inactive l'action des androgènes. La testostérone mise au contact de foie de lapin, CLARK (100), est transformée en Δ 4 androstène-dione 3, 17.

REMARQUE

Nous croyons intéressant de signaler les résultats obtenus par la mise en présence de ferments et microorganismes, de stéroïdes androgéniques: HEUSGHEM (40) résume comme ci-dessous les différents types de réactions qui peuvent schématiser les dégradations successives des stéroïdes dans l'organisme:

Saturation du noyau A de la molécule,

Réduction des fonctions cétone en C 3 et C 17,

Oxydation de la fonction alcool en C 17,

Oxydation de la fonction alcool en C 3 toujours accompagnée d'un déplacement de la double liaison de 5-6 en 4-5.

HORMONE ANTE-HYPOPHYSAIRE

Cortico-stimuline (A.C.T.H.)

Cette hormone, comme toutes celles apparentées aux amino-acides et aux protéïnes, serait formée d'une manière ou d'une autre par le métabolisme des protéïnes.

Son anabolisme, comme son catabolisme, sont encore mal ou pas connus. Cela semble dû au peu d'indications que l'on a sur sa constitution chimique. Cependant, les études de Giroud et de Desclaux (102), compte tenu de la région anatomique de la glande au niveau de laquelle cette hormone serait produite (cellules basophiles), ont montré l'influence du facteur C : sa carence produit une dégénérescence des cellules basophiles; l'ère d'extension de ces cellules se réduit et elles-mêmes diminuent de taille tandis que leurs granulations régressent; elles se confondent en définitive avec les cellules chromophobes.

Ces auteurs illustrent cette influence de la vitamine C par le schéma ci-dessous :

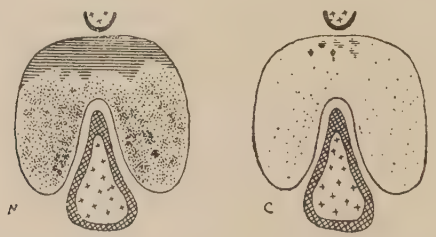


Schéma de la structure de l'hypophyse du cobaye normal à gauche et carencé C à droite (coupe horizontale). Lobe nerveux: croix. Lobe intermédiaire croisé. On constate dans le lobe antérieur que la zone antérieure (rayée) où se trouvent les basophiles régresse au cours de la carence et que les éosinophiles (pointillés) régressent considérablement.

Etude physiologique

ORIGINE DES HORMONES ENVISAGÉES

HORMONES STEROÏDES

HORMONES CORTICO-SURRÉNALES

CORTISONE, DÉSOXYCORTICOSTÉRONE

L'histologie permet de distinguer au niveau du cortex surrénalien :

— une zone externe, glomérulée, constituée par des amas de cellules dont la disposition rappelle celle du glomérule du rein,

— une zone moyenne, fasciculée, avec des cellules ordonnées en colonne,

— une zone interne, réticulée.

Certains, se basant sur la localisation d'une micro-réaction des cétones à la phényl-hydrazine, pensent que seule la fasciculée serait une « secretory zone ». Giroud et ses collaborateurs (103), discutent cette signification en rappelant qu'il existe dans la surrénale des stéroïdes cétoniques qui ne sont pas des hormones corticales.

Cet auteur a étudié la répartition de la fonction

surrénale dans ces diverses couches, chez le cheval, et résume les résultats obtenus dans le tableau ci-dessous:

Répartition de l'hormone corticale dans les diverses parties du cortex adulte (cheval)

Zone glomérulée	80	800
Zone fasciculée	240	5.000
Zone réticulée	170	5.000

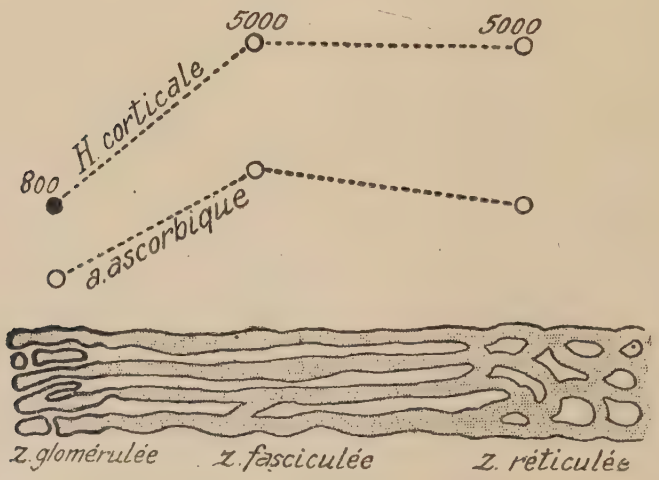


Schéma de la répartition de l'hormone corticale dans la surrénale du cheval.

Ces déterminations ont été faites par la micro-méthode basée sur la semi-contraction des chromatophores de Cyprin, imaginée par SANTA et VEIL (104) et adaptée par GIROUD (104bis). L'unité adoptée correspond à la quantité d'hormone corticale contenue dans 1 cm^3 d'un extrait au seuil, c'est-à-dire un extrait d'or-

gane dont la dilution est telle qu'elle correspond au seuil d'activité marqué par la disparition de la semi-contraction des cellules pigmentaires (chromatophores) de *Cyprinus Carpio*.

Il semble donc que la glomérulée soit la zone la moins active, tandis que les zones fasciculée et réticulée paraissent équivalentes au point de vue de la sécrétion des hormones corticales.

L'indication des zones de sécrétion de ces hormones n'est pas sans intérêt si l'on tient compte de l'influence que peuvent exercer différents agents sur le cortex. Dans leur étude sur les « signes histologiques de la sécrétion dans le cortex surrénal » LOMBARD et ses collaborateurs (105) mettent en relief l'influence d'un certain nombre de facteurs, injectés ou ingérés, qui déterminent une hyperactivité de la cortico-surrénale, avec modifications de la glomérulée et de la fasciculée. D'autre part, dans une étude critique de la réaction d'alarme de SELYE, LEBLOND (51) confirme que « tous les agents qui peuvent causer un grave dommage à l'organisme, déterminent en plus de leurs effets propres, un nombre de lésions communes à tous les cas » et en particulier l'hyperplasie du cortex surrénal, cette action ne relevant d'ailleurs pas d'un effet direct, mais étant provoquée par la libération par l'hypophyse de cortico-stimuline, autre notion intéressante pour le sujet qui nous occupe.

HORMONES SEXUELLES

Hormones femelles

ŒSTRONE

C'est au niveau de l'ovaire qu'a été isolée la première hormone œstrogénique, l'œstradiol; un peu plus tard, on identifia l'œstrone dans cet organe. Cette hor-

mone est produite par les cellules de la thèque interne du follicule de de Graff. Le placenta est lui-même une source importante de folliculine.

Mais ces deux éléments ne sont pas les seuls générateurs d'œstrone, la cortico-surrénale et les testicules produisent cette hormone en proportion presque égale à celle sécrétée par l'ovaire; cependant, son pouvoir œstrogène est beaucoup plus faible et il s'agit plus d'un précurseur que d'une hormone active.

Notons, pour mémoire, qu'elle a été aussi identifiée dans certains végétaux et dans les roches bitumineuses.

D'après H. Zondek (107), la teneur en folliculine serait de :

4.000 unités par litre de liquide folliculaire,

4.000 unités par kg de placenta,

10.000 unités par kg dans l'asphalte.

PROGESTÉRONE

De la puberté à la ménopause, et pendant la seconde partie du cycle ovarien, c'est le corps jaune qui est la source la plus importante de progestérone chez la femme non-enceinte. La sécrétion continue à ce niveau pendant les premiers mois de la grossesse, puis est assurée ensuite par le placenta.

L'hormone lutéinique est aussi produite par la cortico-surrénale, mais semble-t-il, seulement à l'état pathologique; l'hyperplasie du cortex expliquerait que l'on retrouve du prégnandiol dans les urines d'homme.

Enfin, si l'on n'a pas isolé de progestérone dans les testicules, il est signalé que le taureau sécrète normalement du prégnandiol et que les testicules de chien contiennent des précurseurs de cette hormone.

Hormone mâle

TESTOSTÉRONE

Les trois glandes endocrines au niveau desquelles s'élaborent les hormones androgènes sont, par ordre d'importance, le testicule, la cortico-surrénale et l'ovaire.

En ce qui concerne le testicule, plusieurs théories ont été émises pour localiser cette sécrétion. M. Lucien, J. Parisot, G. Richard (108), les étudient longuement et résument ainsi leur point de vue : « En dépit de la faveur qu'elle rencontre, la théorie interstitielle se voit opposer une autre hypothèse qui persiste à attribuer aux éléments séminaux la fonction endocrine. Les deux théories ne sont pas aussi inconciliables que l'ont imaginé leurs protagonistes ». Et ces auteurs proposent une théorie mixte plus largement compréhensive et, semble-t-il, plus proche de la vérité. En fait, on admet aujourd'hui que ce sont surtout les cellules interstitielles de Leydig qui sécrètent l'hormone mâle, mais on ne dénie pas aux cellules de la lignée séminale et au syncytium sertolien un rôle dans la production de cette hormone.

Le cortex surrénalien par ses cellules de la réticulée sécrète aussi d'une façon certaine des androgènes, dont la valeur précise est encore mal connue.

Enfin, on a pu non seulement isoler des hormones mâles des ovaires, mais Hill (109), a établi que ces organes sont capables de les élaborer. Cunningham (110) pense même que le placenta serait un producteur d'androgène.

HORMONE ANTE-HYPOPHYSAIRE

Cortico-stimuline (A.C.T.H.)

Si nous avons mis l'accent sur les modifications anatomiques que subit le cortex dans la carence C, et

qui sont reproduites d'ailleurs sous d'autres influences, c'est qu'il est admis que seules les cellules chromophiles de la cortico-surrénale ont un rôle sécréteur. Et l'on pense que l'hormone corticotrope serait produite plus spécialement par le groupe basophile. En effet (LIÈVRE, 111) dans la maladie de *Cushing*, il y a adénome basophile du lobe antérieur de l'hypophyse, associé à l'augmentation de l'A.C.T.H. et à l'hyperplasie cortico-surrénale. Cette localisation est basée aussi sur les travaux de SIMPSON (112) qui a isolé cette hormone et précisé son lieu de formation.

ACTION MÉTABOLIQUE

HORMONES STEROÏDES

HORMONES CORTICO-SURRÉNALES

GÉNÉRALITÉS

Tandis que l'adrénaline, sécrétée par la médullo-surrénale, peut être regardée comme une hormone de l'énergie actuelle, les hormones du cortex constitueraient les agents de l'énergie potentielle.

On sait que la destruction du lobe antérieur de l'hypophyse chez l'animal provoque sa mort rapide. Les expériences réalisées par de nombreux auteurs ont permis de préciser l'action du cortex. Dans le sujet qui nous occupe, et quel que soit l'intérêt que présente l'étude de son influence, nous pensons devoir simplement résumer l'action de cette fraction de l'hypophyse en rappelant son intervention dans :

— le métabolisme basal et la thermogénèse (la résistance au froid est diminuée après décapsulation);
— le fonctionnement rénal (le rein ne produit plus d'ammoniaque en l'absence de cortex);
— la résistance à la fatigue, aux intoxications;
— la pression sanguine;
— le métabolisme minéral, et en particulier celui des ions, Na, K, Cl, S, tenant sous sa dépendance, pour des raisons d'isotonie, l'équilibre hydrique de l'organisme;
— le métabolisme des glucides;
— le métabolisme des protides;
— la phosphorylation;
— les phénomènes d'oxydo-réduction.

Mais nous envisagerons avec plus de détails l'action métabolique des deux hormones qui nous intéressent davantage, la cortisone et la désoxycorticostérone.

CORTISONE

(hydroxy-17-déhydro-11 corticostérone)
substance E de Kendall

La cortisone, dont le pouvoir de protection générale ne semble pas très étendu, est douée d'une activité élevée sur la production des glucides, ainsi que l'a montré WELLS (20).

Cette hormone, protéino-glucidique, possède une action de catabolisme protéique et d'anabolisme hydrocarboné.

Expérimentalement, la décapsulation de l'animal provoque un ralentissement du catabolisme des protéines et la production des glucides s'en trouve ralentie. Ces faits se traduisent par une diminution du sucre et de l'azote dans l'urine. L'administration de cortisone rétablit la production des glucides et assure cette néo-

glucogenèse soit en s'opposant à l'anabolisme tissulaire, soit en accélérant la dégradation des protéines. Pratiquement, on constate une augmentation du taux des acides aminés dans le sang et leur transformation en glycogène hépatique; d'autre part, le bilan azoté devient négatif tandis que le taux du phosphore et du potassium, en particulier, s'élève dans l'urine.

Dans l'article qu'il consacre au « traitement hormonal des formes inflammatoires du rhumatisme », A. Lichtwitz (113) pose la question de savoir si « le catabolisme protéique, qui se traduit par d'importantes destructions lymphatiques et thymiques, ne serait pas susceptible de réduire certains processus inflammatoires d'origine lymphatique ». Et d'autre part, la cortisone n'intervient-elle pas dans la reconstitution des molécules d'hexoses altérées de la glucosamine ou de la galactosamine? (rappelons que l'acide hyaluronique est une glucosamine et l'acide chondroïtine-sulfurique une galactosamine).

Cette hormone augmente le taux des γ globulines dans le sang, qui jouent un rôle important dans la production des anti-corps; ainsi s'expliquerait l'intervention de la cortisone dans les processus de défense et d'adaptation.

Elle retarde le développement de tous les éléments du tissu conjonctif.

Les résultats obtenus dans le traitement du rhumatisme par cette hormone ont incité les auteurs à rechercher le processus possible de son influence. Dans l'étude de ce mécanisme, A. Lichtwitz (113), envisage une action directe, une action indirecte et une action sur l'équilibre entre les différents stéroïdes.

Action directe :

« Peut-on considérer l'articulation comme un récepteur tissulaire de la cortisone? La réduction en quelques jours de toutes les manifestations de la polyarthrite chronique évolutive fait tout de suite penser que l'influence de l'hormone ne peut se limiter au seul cartilage articulaire, qu'elle s'exerce vraisemblablement de la même manière sur la synoviale, la capsule et les tissus périarticulaires. D'autre part, il est peu vraisemblable qu'une hormone puisse agir sur des tissus aussi différents que le cartilage articulaire, la synoviale et le muscle ». Or, le rhumatisme n'est pas une affection polytissulaire mais simplement une maladie du tissu conjonctif et plus spécialement du tissu conjonctif du système locomoteur.

« Le rhumatisme inflammatoire étant l'expression d'un processus inflammatoire du tissu conjonctif articulaire et périarticulaire, on est amené à se demander si la cortisone est susceptible d'agir sur le tissu conjonctif et sur les modalités vasculaires et cellulaires qui traduisent les processus inflammatoires » (Lichtwitz, 113).

Se basant sur les travaux de Taubenhaus et Anromin (114), qui font expérimentalement « la preuve de l'action des stéroïdes sur les modifications conjonctives d'origine inflammatoire », et sur la production d'arthrites inflammatoires par injection d'acétate de désoxycorticostérone, l'auteur cité pense qu' « il est peu vraisemblable que la cortisone agisse dans les rhumatismes inflammatoires en contrôlant le développement des tissus articulaires et périarticulaires, mais bien plutôt en exerçant une influence sur les processus inflammatoires du tissu conjonctif et en s'opposant ainsi à l'action de l'autre hormone métabolique, la désoxycorticostérone ».

Action indirecte :

Certains auteurs pensent que les dégradations lymphatiques aboutissent à la formation d'un excès de globulines et plus spécialement de γ globulines. La rapidité avec laquelle les hématies sédimentent est l'indice d'un changement dans le taux du fibrinogène et des globulines. Or, les modifications de la réaction de *Wunderly* sous la dépendance des γ globulines, sont habituellement parallèles à celle de la vitesse de sédimentation. On conçoit donc que la cortisone puisse modifier directement les globulines qui sont à l'origine de l'augmentation de la vitesse de sédimentation, sans avoir pour cela une action étiologique sur les processus qui conditionnent les rhumatismes inflammatoires. La diminution de cette vitesse de sédimentation n'est pas un indice de guérison, mais simplement de l'action de la cortisone sur les protéines.

La cortisone et les autres stéroïdes :

Poussant plus loin ses hypothèses sur l'action de la cortisone, LICHWITZ se demande encore si elle agit elle-même ou par l'intermédiaire d'autres stéroïdes.

« Il semble, à priori, que l'action de la cortisone sur le cartilage articulaire soit due à cette hormone elle-même puisqu'il y a un rapport direct entre les quantités de cortisone employées et les réactions cliniques », mais en raison de l'action nocive de la désoxycorticostérone on peut se demander s'il n'y a pas antagonisme entre les deux hormones... et, si l'état articulaire n'est pas fonction d'un rapport cortisone-désoxycorticostérone. Aussi bien « lorsque l'on veut étudier l'action d'un stéroïde, il faut tenir compte de tous, c'est-à-dire des stéroïdes corticaux, génitaux, hépatiques, vitaminiques (vit. D) et du taux de cholestérol ». La notion de

cette interdépendance des stéroïdes peut rendre compte, pour cet auteur, de ce qui se passe dans les ictères et la grossesse.

Dans les ictères, il y a :

— déséquilibre des stéroïdes génitaux, avec augmentation des œstrogènes qui ne sont plus détruits par le foie et réduction des androgènes;

— déséquilibre des stéroïdes corticaux qui serait à l'origine des œdèmes;

— déséquilibre des stéroïdes hépatiques avec augmentation des sels biliaires. Dans cette occurence, si l'on se rappelle que REICHSTEIN et KENDALL réalisent en partie la synthèse de la cortisone à partir de l'acide désoxycholique, il est tentant d'expliquer l'amélioration des arthrites chez les ictériques par surproduction de cortisone. Cet effet étonnant a été constaté par REMIE et FRASER (115), qui ont obtenu de bons résultats chez des polyarthritiques en provoquant une hépatite dans un but thérapeutique. ARCHER (116), qui incrimine pour ces améliorations un dysfonctionnement hépatique, propose de son côté la production d'une hépatite toxique légère par administration de sels d'or et de cholestérol. Ces constatations, encore inexpliquées, rendent l'hypothèse de LICHTWITZ particulièrement séduisante.

Dans la grossesse, des facteurs biochimiques semblables sont constatés. Cet état s'accompagne d'une augmentation et d'un bouleversement des stéroïdes. Au chiffre très élevé de folliculine et de progestérone s'ajoute, dans deux tiers des cas, une cholestérolémie importante. L'augmentation des 11 oxycorticostéroïdes expliquerait la rémission des phénomènes arthritiques pendant la grossesse, tandis qu'un excès de production

de désoxycorticostérone serait à l'origine des signes d'éclampsie. Il y a d'ailleurs, pendant la gestation, hypertrophie du cortex surrénal.

Certains auteurs pensent que cette amélioration pourrait être due, d'autre part, à une sécrétion fœtale de cortisone ou à une stimulation surrénale grâce à une hormone du chorion.

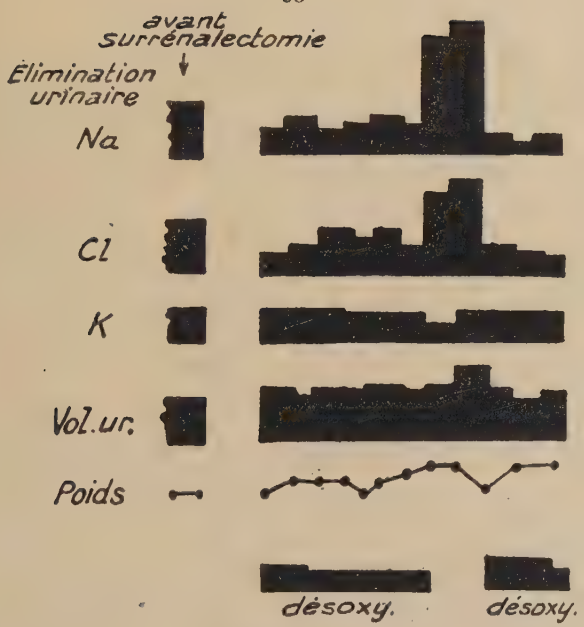
Une information toute récente fait maintenant état des résultats remarquables qui auraient été donnés, dans le traitement de l'arthrite rhumatismale, par le plasma du sang de femmes venant d'accoucher.

DÉSOXYCORTICOSTÉRONE

Son rôle fondamental semble être l'équilibration des électrolytes et de l'eau. Sous son influence, après injection à l'animal surrénalectomisé:

« le sodium et le chlore, ne sont plus éliminés en excès par l'urine; leur teneur dans le sang se relève à la normale. Le sang se réhydrate. Un excès d'hormone détermine même les phénomènes opposés: l'élimination du chlore et du sodium cesse; ils s'accumulent dans le sang et les tissus et des œdèmes peuvent en résulter;

« le potassium, retenu chez l'animal surrénalectomisé, s'élimine de nouveau normalement et il diminue dans le sang. Par de plus fortes doses, on obtient les effets inverses. Le potassium est éliminé en excès et sa teneur baisse dans le sang à tel point que des paralysies des extenseurs (tête et membres) peuvent s'ensuivre » A. Giroud (21).



Expérience de THORN et EISENBERGER, sur des chiens surrénalectomisés. De gauche à droite: valeurs avant surrénalectomie, valeurs après équilibration par la désoxycosticostérone, valeurs après suppression de la désoxy. et enfin après réadministration de l'hormone. On voit les variations de l'élimination urinaire, en particulier du Na, du Cl et du K.

D'autre part, il est vraisemblable que cette hormone intervient dans les mécanismes dont dépend la valeur de la pression artérielle.

De plus, elle possède quelques propriétés de certaines hormones génitales comme la progestérone, dont la constitution est d'ailleurs très voisine.

L'action physiologique de la désoxycorticostérone peut être rapprochée de celle de l'acide ascorbique. GIROUD, nous l'avons vu, a bien mis en évidence les relations étroites existant entre cette hormone et cette vitamine.

En ce qui concerne plus particulièrement la question qui nous occupe, il nous faut retenir que l'emploi de la désoxycorticostérone est susceptible de provoquer

des arthrites. SEYLE a obtenu chez le rat, avec cette hormone (117), des atteintes articulaires et périarticulaires avec congestion, rougeur et chaleur. Par de fortes doses de désoxycorticostérone on a pu provoquer d'expérience. A l'autopsie, on trouve de l'œdème du d'expérience. A l'autopsie, on trouve de l'œdème du tissu péri-articulaire et des villosités synoviales, des hydarthroses et plus tard, zone d'hyalinisation et nécrose fibrineuse. S'ajoutent à ces lésions, ainsi que nous l'avons signalé ci-dessus, de l'hypertension avec périartérite noueuse et néphrosclérose.

Confirmant les observations d'autres auteurs, de GENNES (118), signale deux cas d'arthrites au cours du traitement de la maladie d'*Addison* avec douleur dans les genoux, lumbago chez un sujet et douleurs dans le tendon d'Achille chez l'autre.

Remarquons que cette localisation de l'arthropathie est à rapprocher de celle provoquée par la testostérone.

HORMONES SEXUELLES

Au cours de la longue histoire physiologique des actions hormonales, il est une notion qui se dégage tout particulièrement. C'est l'interdépendance des différentes hormones.

Et de fait, l'étude de la physiologie et de l'action métabolique des hormones sexuelles fait particulièrement ressortir l'antagonisme existant entre les hormones mâles et les hormones femelles. Le mécanisme de cet antagonisme est encore obscur, CARIDROIT (119).

Comment essayer de l'expliquer ? Pour M. POLONOVSKI (7), cette constatation incite « à situer au niveau d'une même réaction enzymatique l'intervention de cette paire hormonale et à concevoir ce rôle comme celui d'un coenzyme, soit d'un inhibiteur, soit d'un activateur de la réaction ». Notant l'influence sur la vie

cellulaire des modifications du pH ou du rH, cet auteur rappelle les expériences de JOYET-LAVERGNE (120) « sur les variations du rH cellulaire provoquées par un traitement préalable des tissus par les hormones mâles ou femelles » : une faible dose de folliculine provoque une diminution du pouvoir oxydant intracellulaire, tandis que la testostérone augmente la recoloration du leucodérivé du colorant indicateur. A doses dix ou vingt fois plus fortes l'effet est inversé.

La question se complique encore si l'on tient compte d'un autre facteur nouveau que l'on commence à entrevoir et qui n'est autre que la synergie existant entre ces hormones. C'est ainsi que STEINACH (121) a montré l'augmentation des effets de la testostérone par la folliculine dans certains tests, tandis que la gestation de la lapine ovariectomisée est mieux assurée par un mélange de progestérone et d'œstrone que par la progestérone seule à la même dose. Aussi bien, si l'on admet une différence hormonale des sexes, il faut tout de même retenir que chaque sexe, à des taux différents, possède les deux activités sexuelles.

Si nous envisageons maintenant d'une façon plus précise les points de la physiologie de chacune de ces hormones qui peuvent expliquer leur action articulaire, nous noterons:

1°) une action sur la surrénale,

2°) une action sur l'hypophyse: la testostérone empêche le développement de l'hypertrophie provoquée par l'œstrone. Elle inhibe aussi les modifications histologiques provoquées par une gonadectomie,

3°) une action métabolique: les hormones ovariennes augmentent le taux du chlorure de sodium dans le sang. L'étude systématique de cette action, montre que

l'œstrone et la progestérone diminuent l'excrétion urinaire du chlore et du sodium (et cette action peut être rapprochée de l'action directe sur la surrénale).

Pour THORN (122), la testostérone provoquerait aussi une diminution de cette même excrétion.

4°) une action sur la calcémie,

L'étude des variations de la calcémie sous l'influence des hormones sexuelles peut se résumer ainsi d'après P. KLOTZ et P. BARBIER (123).

Sur le plan normal:

L'hormone mâle exerce une action hypercalcémiante précoce chez l'homme et chez la femme. Il en est de même chez les sujets parathyroïdectomisés; ce qui semblerait indiquer que ce n'est pas par intervention de la parathyroïde qu'agirait la testostérone. Ces auteurs n'ont noté ni augmentation des éliminations urinaires de phosphate, ni abaissement du phosphore minéral sanguin. Pour eux, les résultats sont comparables à ceux obtenus avec le calciférol dont la parenté chimique est indiscutable.

L'hormone femelle qui est hypocalcémiante chez les spasmophiles et les parathyroïdectomisés, est sans effet à ce point de vue chez les sujets normaux.

Sur le plan pathogénique:

Le rôle des troubles neuro-circulatoires locaux s'associe à celui des troubles du métabolisme calcique. L'ostéoporose précède les altérations du cartilage articulaire et l'ostéophytose, par carence des substances œstrogènes, stimulatrices des ostéoblastes. Il y a de plus déficience du protoplasme de la matrice osseuse, avec insuffisance de formation du tissu ostéoïde par les ostéoblastes. Il s'agit donc d'une ostéoporose par trouble du métabolisme protidique et non d'une ostéomalacie qui est le trouble de la fixation du calcium.

5°) une action sur la vitesse de sédimentation.

Au cours de leurs recherches sur les vitesses de sédimentation sous l'influence hormonale, G. Laroche et M. Hochfeld (124), ont pu établir que la testostérone a une action accélératrice tandis que les œstrogènes de synthèse (employés de préférence à l'œstrone parce que non détruits par voie buccale), la ralentissent.

Allant un peu plus loin dans leurs travaux, ces auteurs ont d'autre part constaté qu'il y avait parallélisme entre les variations de la vitesse de sédimentation et celles d'indice d'haptoglobine.

Nous ne pouvons prétendre reprendre l'étude de la vitesse de sédimentation sanguine, mais il nous a paru utile de rappeler l'action des hormones sexuelles sur ce phénomène. M. P. Jayle (125).

6°) De plus, l'action des stéroïdes génitaux sur le cartilage de conjugaison, sur l'os proprement dit et sur le cartilage articulaire, a été plus spécialement étudiée et Lichtwitz (138) la schématise ainsi:

a) Action sur le cartilage de conjugaison:

On sait depuis longtemps que les stéroïdes génitaux provoquent à haute dose l'hypertrophie et la dégénérescence du cartilage hypertrophique. Lichtwitz (138), a montré que la folliculine détermine la multiplication des cellules du cartilage strié en excitant les éléments éosinophiles de l'hypophyse, producteurs de l'hormone somatotrope. Cet auteur a de plus précisé les différentes modalités de cette multiplication, sous l'influence de l'œstrone chez le rat femelle et de la testostérone chez le rat mâle.

b) Action sur l'os:

Les stéroïdes génitaux ont un rôle essentiel, comme la vitamine D, sur l'absorption et la fixation du calcium

sur l'os (os folliculinique, os androgénique) et aussi sur la disposition des travées osseuses comme l'a montré cet auteur.

c) Action sur le cartilage articulaire:

Au point de vue clinique, les œstrogènes de synthèse sont sans action sur le R.C.P.G. (1). La testostérone pourrait avoir une action nocive. En réalité, pour la plupart des auteurs, les stéroïdes génitaux n'ont d'efficacité que dans la mesure où ils améliorent le métabolisme tissulaire, surtout phospho-calcique.

Au point de vue expérimental, le mécanisme d'action des hormones sexuelles sur le cartilage articulaire ne semble pas avoir été bien précisé.

HORMONE ANTE-HYPOPHYSAIRE

Cortico-stimuline (A.C.T.H.)

La mise en évidence de l'action de l'A.C.T.H. dans le traitement hormonal des rhumatismes a incité de nombreux auteurs à étudier d'une façon plus précise l'action métabolique de cette hormone. Actuellement, on admet son influence:

— sur le cortex, au niveau duquel elle déclanche un hyperfonctionnement avec prédominance des effets dûs aux 11 oxystéroïdes. Elle provoque, en effet, une hypertrophie considérable de cette partie de la surrénale, surtout au niveau de la zone fasciculée, qui se traduit par une congestion intense, des mitoses nombreuses. Le mécanisme de cette action est encore obscur. SELYE, nous l'avons vu, le rapporte à une action enzymatique réglant la croissance et le fonctionnement des cellules corticales;

(1) Rhumatisme chronique progressif généralisé.

— sur les électrolytes. Le taux du potassium, du phosphore et même du calcium s'élève dans les urines; l'élimination du sodium et du chlore est diminuée, d'où rétention d'eau;

— sur le métabolisme des glucides; chez l'animal hypophysectomisé, la glycémie est instable, le jeûne provoque une hypoglycémie anormale. Cette action sur le métabolisme hydro-carboné se manifeste par une hyperglycémie et une glycosurie, d'ailleurs inconstantes, une résistance plus grande à l'insuline;

— sur les éosinophiles. Dans les heures qui suivent l'administration de l'hormone, on observe une chute du taux des éosinophiles du sang et une augmentation simultanée de l'acide urique urinaire. Cette notion est à retenir particulièrement, puisqu'elle constitue un élément de contrôle important dans la conduite d'un traitement par l'A.C.T.H. Elle permet d'adapter la dose thérapeutique à chaque malade, en précisant la quantité d'hormone qui amène l'éosinophilie sanguine au voisinage de zéro.

En ce qui concerne plus spécialement son action dans le rhumatisme, le peu de renseignements que l'on possède ouvre le champ à toutes les hypothèses. D'autant plus que Kinsall (126) signale qu'il a pu obtenir des résultats comparables à ceux donnés par l'hormone entière avec des fractions d'A.C.T.H., peptides obtenus facilement par synthèse, de chaînes moyennement longues, n'excédant pas 8 amino-acides.

Etude clinique

GÉNÉRALITÉS

L'usage nosologique a donné au terme rhumatisme le sens très vague d'affection caractérisée surtout par des douleurs articulaires. Au sens étymologique du mot (fluxion) on peut être tenté d'englober sous cette appellation tous les états pathologiques qui se traduisent par des manifestations articulaires ou périarticulaires, chacune des espèces cliniques envisagées ne constituant pas des entités bien définies (mis à part le R.A.A., les arthropathies goutteuses par exemple), mais de simples syndromes réalisés par des causes pathogéniques diverses, toxi-infectieuses, humorales, (exogènes et endogènes), neurotrophiques, isolées, combinées ou subordonnées. « Pour mettre de l'ordre dans les notions récentes acquises en rhumatologie », J. LACAPÈRE (127), se basant sur celle proposée par la Commission d'Etudes des maladies rhumatismales au Ministère de la Santé Publique en 1938, après avis de la Ligue Française contre le Rhumatisme, propose la nomenclature suivante:

1) RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU (maladie de *Bouillaud*).
2) PSEUDO-RHUMATISMES INFECTIEUX, OU ARTHRITES AU COURS DE CERTAINES MALADIES INFECTIEUSES.
3) RHUMATISMES TOXIQUES.

4) Rhumatismes déformants progressifs d'allure inflammatoire.

5) Rhumatismes déformants progressifs d'allure non-inflammatoire.

6) Rhumatismes vertébraux.

7) Rhumatismes post-traumatiques.

9) Rhumatismes abarticulaires (ne touchant pas directement aux articulations).

10) La goutte.

Dans certaines de ces formes, on peut mettre en évidence une action hormonale et c'est l'hypothèse de Selye qui serait la plus vraisemblable.

Aussi bien les récents travaux entrepris par de nombreux auteurs en histopathologie sur le tissu conjonctif tendent à établir que les « rhumatismes » peuvent être rangés dans un groupe de « maladies du collagène », qui présente dans son ensemble des altérations diffuses. Depuis que la lésion rhumatismale a pu être provoquée expérimentalement par atteinte du tissu conjonctif, les recherches entreprises ne laissent aucun doute sur l'existence des altérations de ce tissu, altérations considérées comme étant en relation avec un trouble métabolique à l'origine duquel se placerait le syndrome d'adaptation décrit par Selye. Cet auteur a montré que les stimuli les plus variés pouvaient déclancher des réactions multiples et communes. Il ne peut être question, bien entendu, de reprendre ici le travail accompli par Selye et que cet auteur a remarquablement exposé (128). Nous rappellerons seulement qu'il consacre tout un chapitre à l'étude des modifications métaboliques survenant au cours du syndrome d'adaptation, variables d'ailleurs suivant le stade auquel on les envisage. Elles intéressent la température de l'orga-

nisme, le métabolisme basal, celui des glucides, des lipides, du cholestérol, des électrolytes, les actions diastasiques, le pH sanguin et plus particulièrement le métabolisme hormonal. Après avoir fait d'une part l'étude de l'anatomie pathologique propre au syndrome général d'adaptation, plus spécialement des modifications morphologiques affectant les glandes à sécrétion interne, et d'autre part celle des « facteurs qui influencent l'évolution du syndrome général d'adaptation », SELYE envisage les théories concernant ce syndrome, et en particulier celles traitant des interrelations fonctionnelles, principalement hormonales, mises en jeu pendant ce syndrome:

« L'hypophyse occupe probablement la position centrale, capitale, dans la genèse des réactions défensives qui sont essentielles pour la résistance et l'adaptation aux lésions non-spécifiques. Il paraît démontré que, dans ces circonstances, l'hypophyse augmente sa production d'hormone corticotrope, réaction favorable puisqu'elle accroît la production des surrénales en corticoïdes et augmente ainsi la résistance de l'organisme. »

« Il semble très probable qu'il y ait trois principes corticotropes différents qui stimulent la production par le cortex des androgènes, des corticoïdes actifs sur les sels et de ceux actifs sur les sucres. Pendant le syndrome général d'adaptation, la seule production de ces deux dernières substances paraît augmentée. »

Par contre, l'hypophyse semble avoir moins d'action sur les hormones sexuelles. Ainsi, le développement des gonades est freiné: chez le mâle, il se produit une involution de l'épithélium spermatique et des cellules de *Leydig*... Chez la femelle, apparition des anomalies du développement des follicules et des corps jaunes.

Parmi les phénomènes secondaires dûs à l'excès des hormones corticoïdes sécrétées par le cortex sous l'influence de l'hormone corticotrope, les plus importants portent sur les modifications du métabolisme des électrolytes. Nous avons envisagé plus haut l'action métabolique de ces différentes hormones sur les électrolytes. Nous n'y reviendrons pas.

Compte tenu de ce qui précède, SELYE continue par l'étude des rapports du syndrome général d'adaptation avec la clinique. Au sujet des rhumatismes, l'auteur rappelle que LICHTWITZ admet que « chez le sujet présentant une telle affection, la réactivation du processus peut se faire non seulement par un antigène spécifique, mais par toute une série de facteurs non-spécifiques ».

Les atteintes articulaires rhumatismales pourraient même être dues, pour certains, à des stimuli purement émotionnels.

« Le principal problème est donc de trouver le facteur commun qui pourrait expliquer l'identité des lésions produites par des agents si divers. Il suffit de supposer que le froid, les perturbations sérologiques, etc..., ont mis en branle le mécanisme hypophyse-surrénale de telle façon qu'une quantité excessive de corticoïdes actifs sur les sels est produite lorsqu'un sujet est frappé par une agression quelconque. L'attaque de rhumatisme est alors la conséquence des phénomènes eux-mêmes qui ont dépassé leur but. Ainsi, le rhumatisme deviendrait une maladie d'adaptation. »

RHUMATISME CHRONIQUE PROGRESSIF GÉNÉRALISÉ — (R.C.P.G.)

Nous pensons devoir nous limiter dans ce travail au rhumatisme déformant progressif généralisé d'allure inflammatoire (rhumatoïd arthritis des auteurs anglo-

saxons, rhumatisme chronique progressif infectieux de Françon, ou polyarthrite inflammatoire) qui a le plus particulièrement fait l'objet des récentes publications sur le traitement hormonal des atteintes rhumatismales.

Cette affection grave et invalidante « est caractérisée par des arthrites inflammatoires multiples, des destructions articulaires, souvent de la fièvre et des troubles de l'état général ». Lièvre (130).

Etiologie. — Le Comité consultatif scientifique du Conseil d'Empire du Rhumatisme, en Grande-Bretagne, au cours d'une enquête entreprise en vue d'établir, si possible, l'étiologie du rhumatisme, est arrivé à des conclusions plus ou moins satisfaisantes. « On s'est seulement rendu compte de la fragilité de bien des notions communément reçues... Une seule s'est vue précisée: le facteur familial ». Cependant, un autre point a été « effleuré »; il se rapporte aux influences endocriniennes, Levent (131). Nous savons par les travaux de Selye qu'il revêt précisément une très grande importance et qu'actuellement sa connaissance est à la base des traitements proposés.

Françon (132) distingue:

a) *des circonstances prédisposantes:*

— *âge:* deux périodes d'élection, l'une va de 20 à 30, l'autre de 50 à 60 ans;

— *sexe:* affection essentiellement féminine;

— *type morphologique:* sujets longilignes, maigres, ptosiques, à laxité ligamentaire exagérée, à squelette léger, à angle costovertébral très aigu.

b) *des circonstances occasionnelles:*

— froid,

— humidité,

— traumatisme,

— émotion.

c) *des circonstances déterminantes:*

— tuberculose,
— gonococcie,
— streptococcie,
— syphilis.

mais trop souvent les investigations restent négatives ou sans conclusion nette.

Pathogénie. — Elle reste encore incertaine. On est cependant à peu près d'accord pour ne plus admettre l'intervention d'une cause unique, uniforme, spécifique, et pour considérer le R.C.P.G. comme une modalité réactionnelle commune à des facteurs variés, à la faveur d'un mécanisme pathogénique qui serait constamment le même. Il faut tenir compte maintenant de l'interprétation de Selye et aucune tentative d'explication ne pourra omettre les faits concernant l'axe hypophyso-surrénal et le rôle des « oxystéroïdes », Lièvre (133).

Anatomo-pathologie. — Le système articulaire, quel que soit l'agent pathogène, n'a à sa disposition qu'un petit nombre de réactions qui se traduisent d'une façon assez uniforme, Martinet (134):

— distension et épaississement de la synoviale altérée par une exsudation séreuse;
— inflammation conduisant aux atrophies et aux rétractions, à l'origine de l'impotence fonctionnelle;
— épaississement fibreux, usure et boursouflement de l'os et atrophie des parties molles; décalcification de l'épiphyse, amincissement du cartilage;
— ostéoporose;
— lésions nodulaires intersticielles extra-articulaires.

Pour certains, tandis que dans le rhumatisme articulaire aigu il y aurait augmentation de l'activité de

l'hyaluronidase, dans la polyarthrite chronique il y aurait réelle production de tissu embryonnaire anormal, altéré dans ses éléments fibrillaires et dans sa substance fondamentale interfibrillaire.

Radiographie. — Pendant longtemps, elle ne donnera pas grand'chose. Cependant, peu à peu, des zones de décalcification vont éclaircir par endroit les ombres épiphysaires, l'interligne va se modifier, se pinçant du côté où se fait le déjettement osseux, Lacapère (127). Le contour des surfaces articulaires devient moins net et progressivement on voit s'édifier des protubérances osseuses plus ou moins floues.

Biologie. — En cas d'arthrite, les réponses du laboratoire peuvent être schématisées de la façon suivante:

Vernes-résorcine: chiffre supérieur à 20;

Sédimentation accélérée: dépassant 8 mm à la première heure (méthode de Westergreen) et parfois très accélérée;

Acide urique: moins de 0,05 gr par litre;

Cholestérol: moins de 1,80.

Clinique. — Il ne peut être question de reprendre ici toute la sémiologie de cette affection, bien exposée déjà par différents auteurs.

Nous décrirons, avec Françon (132), les trois périodes d'un cas « moyen »:

1) *Période de début:*

Elle est importante à connaître pour un diagnostic et un traitement précoces. Ses différentes modalités peuvent être groupées sous trois formes principales:

a) Début primitif aïgu avec:
aspect d'une maladie de *Bouillaud,*

ou oligoarthrites inflammatoires qui gagnent en profondeur et surtout en diffusion au cours des poussées suivantes,

ou polyhydarthrose des grosses articulations et organes séreux,

ou œdème massif, dur et chaud, d'un pied ou d'une main, développé au voisinage d'arthrites qu'il extériorise (forme œdémateuse),

ou polyarthrite aiguë avec érythème noueux,

ou arthrite métatarso-phalangienne du gros orteil (forme pseudo-goutteuse),

ou kystes synoviaux du genou sans communication avec la séreuse principale,

ou forme neurorhizomélique d'*Abrami* et *Parlier*.

b) Début primitif insidieux:

chronique d'emblée; c'est le tableau de la rhumatoïd arthritis des Anglais.

c) Début secondaire:

chez les sujets atteints d'une forme de rhumatisme chronique partiel ayant touché quelques articulations.

d) Signes cliniques:

L'affection frappe une ou plusieurs articulations. Il n'y a pas de règle fixe, ni, le plus souvent, à ce stade, de véritable symétrie.

L'articulation atteinte est tuméfiée, chaude au toucher; parfois la peau qui la recouvre est un peu rosée. Le gonflement limite les mouvements et entraîne des déviations.

Il existe de la douleur spontanée, limitée ou diffuse, le plus souvent considérable.

L'impotence fonctionnelle s'accroît rapidement.

Les muscles fondent très tôt.

On découvre souvent des adénopathies sus-articulaires, formées de ganglions du volume d'un pois ou

d'un haricot, de consistance molle, puis ferme, indolores, sans périadénite, ni adhérence à la peau ou au plan profond.

L'atteinte générale se manifeste par de l'anémie, de la fatigue, de l'anoréxie, de l'asthénie, de la fièvre (37°5-38°).

2) *Période d'activité:*

L'affection se déroule avec des poussées évolutives, séparées par des accalmies, mais laissant après elles des séquelles de plus en plus graves. FRANÇON (132) considère à ce stade:

a) Les arthrites: chaque nouvelle reprise aggrave les lésions des articulations déjà touchées et en frappe d'autres jusqu'alors intactes. La symétrie vraie, rare d'emblée, est réalisée, secondairement, par la multiplicité des atteintes.

b) Les déformations: elles se font généralement en flexion et intéressent en fin de compte la plupart des régions articulaires. « Quel que soit leur siège, elles sont d'abord passagères et réductibles, liées à la contracture. Plus tard, elles sont rendues définitives, même sous-anesthésie générale, par des rétractions fibro-tendineuses, un froncement capsulaire et des lésions ostéo-articulaires ».

c) Les troubles de la peau et de ses annexes: l'atrophie frappe en bloc tous les plans, depuis la peau jusqu'à l'os. La peau est parfois lisse, polie, ne se laissant pas plisser, d'autres fois elle présente un amincissement souple, sans adhérence, ou, au contraire, un épaississement dur.

d) Les signes fonctionnels: la douleur et l'impotence fonctionnelle augmentent avec chaque aggravation. Pour FRANÇON, l'alvéo-arthrite expulsive et la

pyorrhée alvéolodentaire seraient plus fréquentes que les signes digestifs d'accompagnement décrits par certains auteurs anglo-saxons.

e) Les signes généraux: ils sont marqués surtout pendant les poussées:

tachycardie légère avec parfois hypotension,
fièvre,
anémie (masque « café au lait » des malades),
fatigabilité excessive,
amaigrissement.

3) *Période de stabilisation:*

La douleur a cessé ou ne reparaît que sous certaines influences (règles, efforts physiques, changement de temps).

Les malades restent de grands infirmes, se déplaçant difficilement, « cloués dans leur fauteuil ou au lit ».

L'état général est très compromis, avec le plus souvent disparition des forces et amaigrissement considérable.

Dans le cadre de ce schéma clinique, de très nombreuses formes seraient à étudier. Elles peuvent être groupées sous les quatre rubriques suivantes:

formes anatomiques,
formes symptômatiques,
formes évolutives,
formes étiologiques.

Traitement. — Sans parler des traitements utilisés jusqu'à ce jour, nous envisagerons la thérapeutique hormonale actuellement mise en œuvre.

A la vérité, comme nous l'avons vu plus haut, le rôle des hormones dans les affections rhumatismales avait déjà été pressenti et l'on connaissait leur action

sur le métabolisme phospho-calcique, sur la structure du cartilage articulaire. SELYE (117) avait pu réaliser des arthrites aiguës fluxionnaires en pratiquant des injections d'acétate de désoxycorticostérone. De GENNES et G. LAROCHE (118) avaient observé des faits analogues au cours du traitement de la maladie d'*Addison*.

A un autre point de vue, HENCH (136), à qui revient le mérite d'avoir utilisé la cortisone, avait été frappé par la réversibilité « en puissance » qui caractérisait cette arthrite progressive inflammatoire. Des rémissions étaient observées sous l'influence de « stimuli » les plus divers, tels que cure de jeûne, introduction de protéines étrangères, intervention chirurgicale, voire simple anesthésie générale. Les observations les plus frappantes se rapportaient:

à l'état de grossesse, ce fait a été signalé en France par COSTE et M^me^ LACRONIQUE (135);

à des ictères, à tel point que certains auteurs tentèrent de provoquer des jaunisses pour traiter cette affection rhumatismale, CAMUS (137).

HENCH pensa que ces rémissions étaient le résultat de perturbations hormonales identiques. Se basant sur le fait que les facteurs responsables de ces améliorations étaient connus pour leur pouvoir de stimulation du cortex surrénal, il eut l'idée d'utiliser l'hormone isolée par KENDALL sous le nom de compound E, universellement connue maintenant sous le nom de cortisone.

ACTION DES HORMONES STEROÏDES

HORMONES CORTICO-SURRÉNALES

Cortisone

Premiers essais et doses:

Les premiers malades traités par HENCH avec cette hormone présentaient une polyarthrite chronique en pleine évolution, datant de quelques mois ou de quelques années. Quatorze malades ont été soumis à ce traitement: trois étaient confinés au lit, un se déplaçait avec un fauteuil roulant, ou marchait avec des béquilles, tous les autres avaient besoin d'être aidés. Dans trois cas, il s'agissait d'un processus rapidement évolutif car ces sujets étaient devenus en quatre ou cinq mois de grands infirmes.

Leur vitesse de sédimentation était très élevée.

Le traitement entrepris fut établi avec des intervalles libres variables, sur un temps plus ou moins long, de huit jours à deux mois.

Les doses employées furent fixées empiriquement par HENCH qui adopta d'emblée la dose de 100 mg par jour d'acétate de cortisone correspondant à 80 mg d'hormone. Cette dose devait se révéler des plus efficaces. Actuellement, il propose d'administrer 300 mg par jour en 1 ou 2 injections intramusculaires. Il faut noter d'ailleurs que ces fortes doses doivent être maintenues, les fluxions articulaires reparaissant et la vitesse de sédimentation s'élevant à nouveau si l'on cherche à les réduire pour trouver une posologie d'entretien économique.

LICHWITZ (138) résume les résultats du traitement de la façon suivante:

Action sur l'état rhumatismal:

« Les contractions musculaires et les raideurs articulaires diminuent les premières, parfois en moins de 48 heures. De plus, souvent, elles disparaissent totalement en quelques jours.

« En second lieu se dissipent les douleurs spontanées et les douleurs aux mouvements.

« En troisième lieu, le gonflement articulaire diminue et souvent disparaît, mais quelquefois plus tardivement et d'une manière incomplète. C'est là, peut-être, une question de doses.

« En dernier lieu, les déformations se réduisent.

« Des malades, limités dans leur activité, sont souvent capables, en quelques jours, de se mouvoir normalement. Profitant de la mobilité recouvrée, ils sortent à tout propos de leur lit, se rasent, lavent leurs cheveux, placent leurs mains à la partie postérieure du cou, portent des objets d'une seule main, montent des étages... »

Action sur l'état général:

L'appétit est souvent amélioré, plusieurs malades augmentent de poids tout en suivant le même régime. Ils reprennent des forces et plusieurs d'entre eux insistent sur la disparition de la sensation de maladie... Cette euphorie est liée non seulement à la disparition des douleurs, mais à une plus grande aptitude à penser et à agir.

Un médecin rhumatisant disait: « Pendant les injections, je me sens débarrassé du plus pénible des troubles, l'intoxication. La plus grande partie des signes de mon arthrite disparaissent. Je garde seulement une arthrite en miniature. »

Dans le but d'éliminer tout élément psychothérapique inhérent à l'emploi de tout traitement nouveau,

les malades avaient reçu à leur insu des injections de suspension de cholestérol d'aspect comparable.

Les examens cliniques et photographiques ont confirmé les renseignements subjectifs fournis par les malades eux-mêmes.

Modifications biochimiques:

Baisse du taux des globulines, tandis que la sérum-albumine s'élève légèrement.

L'élimination azotée urinaire est accrue; l'urée sanguine ne paraît pas modifiée.

HENCH n'a pas remarqué de variations significatives de la glycémie, mais la résistance à l'insuline serait accrue chez les diabétiques.

Dans quelques cas, il a pu noter une rétention hydrique transitoire, ainsi qu'une augmentation de l'élimination urinaire des II oxy-stéroïdes.

La vitesse de sédimentation globulaire s'abaisse rapidement.

L'anémie se répare vite.

Des résultats comparables ont été enregistrés par BOLAND et HEADLEY (139), et d'autres auteurs anglo-saxons.

En France, de SÈZE et ses collaborateurs (140), COSTE et ses collaborateurs (141), ont étudié les problèmes posés par l'emploi thérapeutique de cette hormone. Le choix des malades a été guidé principalement par le souci d'établir les limites de l'action du médicament dans les affections rhumatismales les plus graves s'accompagnant de lésions destructives et d'ankyloses irréversibles.

Pour ces auteurs, si les résultats donnés par la cortisone sur l'état général, sur la douleur et les phénomènes biochimiques sont bien établis et indiquent que l'activité du processus inflammatoire a été maîtrisée,

l'emploi de cette hormone ne résoudra pas à lui seul tous les problèmes thérapeutiques posés par la polyarthrite inflammatoire. Grabataires avant le traitement, ces malades le sont restés après. La marge de restauration fonctionnelle est limitée par l'importance des destructions articulaires. Cependant, de Sèze suggère qu'à la faveur de la rémission due à l'action de la cortisone « la chirurgie du rhumatisme va pouvoir prendre enfin son essor et donner sa véritable mesure. »

Inconvénients et dangers du traitement par la cortisone:

La rechute, après traitement, pose le problème le plus important. En fait, presque toujours, elle est rapide et complète après la première série d'injections. Les différents auteurs ont recherché si des doses d'entretien ne pourraient pas maintenir l'amélioration obtenue. Et ils considèrent qu'un échec, pour pallier à la rechute, ferait de la cortisone une « insuline » des polyarthrites qu'il faudrait utiliser sans cesse pour tenir la maladie en respect.

Mais alors se pose la question de la nocivité de cette hormone. Son administration prolongée, à des doses élevées, n'est pas sans inconvénients.

Certains incidents ont déjà été signalés:

atrophie cutanée, vergetures, hypertrichose, acné, empâtement du visage, modifications tensionnelles, aménorrhée; soit, en résumé, une ébauche du syndrome de *Cushing*.

Ces observations doivent inciter à la prudence dans l'utilisation de cette hormone. Certes, ces troubles sont réversibles après un traitement d'une durée assez courte, mais que seraient-ils après une application plus longue ?

D'autant plus que, théoriquement, d'autres risques sont à courir; ils peuvent être résumés comme ci-dessous:

fonte protoplasmique: d'où possibilité d'amyotrophie, d'ostéoporose, de lésions dégénératives du myocarde;

diminution des réserves de globulines, destruction du tissu lymphoïde et sensibilité accrue aux infections;

insuffisance de la surrénale par inhibition de la formation d'hormone corticotrope et, par suite, atrophie du cortex surrénal.

Il serait possible de remédier à ces dangers:

— par l'administration de testostérone par exemple, qui possède une action marquée sur le métabolisme azoté et s'est montrée active dans le traitement de la maladie de *Cushing*,

— par l'administration d'hormone corticotrope qui éviterait une atrophie de la cortico-surrénale.

L'application de cette thérapeutique par la cortisone ne peut être envisagée raisonnablement sans une collaboration du biochimiste, du physiologiste et du clinicien.

Aussi bien d'ailleurs Hench n'a jamais proclamé avoir trouvé une nouvelle thérapeutique du R.C.P.G. mais a seulement désiré rapporter des observations susceptibles d'amorcer la recherche d'un nouveau traitement. Il reste tout de même que cette découverte présente un intérêt capital qui éclaire d'un jour particulier toute la pathogenèse des rhumatismes inflammatoires. « Tant de progrès sont à prévoir dans la voie ouverte par Hench et Kendall qu'une revue critique écrite dans un an sur le même sujet, ne ressemblera sans doute plus guère à celle qu'on vient de lire ». (Coste, 141).

Désoxycorticostérone

On sait que SELYE et ses collaborateurs ont provoqué expérimentalement des lésions de polyarthrite chez l'animal par injection de désoxycorticostérone. Il paraît donc paradoxal, à priori, que certains auteurs aient pu obtenir avec cette hormone en association avec la vitamine C des effets qu'ils considèrent comparables à ceux donnés par l'emploi de la cortisone ou de la cortico-stimuline.

Tout se passe « comme s'il y avait, peut-être au niveau du foie, une transformation très rapide de l'hormone injectée en cortisone ou en un produit analogue », (P. VALDIGUIÉ, 142).

Essais, doses et résultats:

Deux auteurs suédois, E. LEWIN et E. WASSIN (143) ont publié un « rapport préliminaire » sur l'action favorable d'injections combinées de désoxycorticostérone et de vitamine C dans le R.C.P.G. Ces auteurs écrivent:

« Sur la suggestion de l'un de nous (E. L.), neuf malades (6 femmes, 3 hommes), ont été traités avec une injection de 5 mg d'acétate de désoxycorticostérone en solution dans l'huile d'arachide (1 cm^3), immédiatement suivie d'une injection de 1 g d'acide ascorbique en solution à 10 %.

Cinq minutes après les injections, la douleur articulaire commence à diminuer et la mobilité articulaire à augmenter. Quinze à trente minutes après, la douleur a pratiquement disparu et la mobilité s'améliore autant que les lésions anatomiques des articulations et l'atrophie musculaire peuvent le permettre.

Tous les malades réagissent de la même façon. Dans quelques cas l'amélioration a été étonnante. L'une

des malades était perclue de douleurs et de contractions avec une arthrite datant de cinq ans; après une seule injection combinée elle parla avec aisance et remua ses bras et ses jambes librement; toute douleur avait disparue. A noter que la peau devint rouge et chaude dans les régions articulaires après l'injection.

L'effet persista de deux à six heures, rarement plus de vingt-quatre heures. Il semble qu'il augmente avec chaque injection ultérieure. Dans plusieurs cas aigus, une ou deux injections furent suffisantes pour supprimer la douleur pendant deux ou trois semaines.

Des doses supérieures de désoxycorticostérone et d'acide ascorbique n'augmentent pas l'effet. L'acide ascorbique est sans effet « per os ».

En règle, nous avons attendu de 2 à 5 minutes entre les injections. Si l'on attend deux heures, il n'y a aucune action.

Dans un cas, le résultat a été obtenu pour quatre jours avec un implant intramusculaire de 100 mg de désoxycorticostérone suivi par des injections de 0,50 g d'acide ascorbique chaque 6 ou 8 heures.

Nous n'avons pas remarqué d'effets toxiques après les injections, ni de changement dans la pression sanguine, ni quelque influence notable sur le sodium, le chlore, le potassium du sang. Dans quelques cas, une chute de la vitesse de sédimentation sanguine a été observée. »

Ces observations ont bien entendu suscité de nombreux essais de la part d'autres auteurs. Brownler (144), établit expérimentalement que la désoxycorticostérone et la vitamine C semblent avoir le même effet que 100 mg de cortisone contre l'arthrite provoquée par le formol chez le rat normal et le rat surrénalectomisé.

Pour cet auteur, l'acide ascorbique seul protège, contre cette arthrite provoquée, le rat normal, mais non le rat surrénalectomisé. La désoxycorticostérone seule aggrave cette arthrite chez le rat normal, mais non chez le rat surrénalectomisé.

G.E. Loxton (145) a obtenu les mêmes bons résultats que Lewin chez près de 80 malades traités. Cependant, Kelgren (146) a une réponse douteuse dans six cas et dénie toute activité à ce traitement.

Sur 17 cas, Hartfall et Harris (147), enregistrent des échecs: 4 malades furent aggravés, un fut un peu amélioré; tous les autres enregistrent un mieux seulement par la physiothérapie.

Spies et ses collaborateurs (148), n'ont obtenu aucun résultat.

Notons toutefois que Lewin et Wassin n'ont jamais prétendu avoir mis au point un nouveau traitement du R.C.P.G., mais ont, eux aussi, simplement voulu faire connaître les résultats obtenus par l'emploi de désoxycorticostérone en association avec la vitamine C, source possible de travaux ultérieurs intéressants.

Où en sommes-nous en France ?

Au cours d'une réunion de la Ligue Française contre le Rhumatisme, le 14 février 1950, « à propos d'un contrôle thérapeutique négatif dans la polyarthrite », de Sèze (149) et ses collaborateurs n'hésitent pas à signaler l'abus des publications thérapeutiques prématurées. Ces auteurs ont utilisé chez neuf malades le traitement proposé par Lewin et enregistré huit échecs et une amélioration d'interprétation douteuse.

La même impression se dégage des traitements pratiqués au Centre de Rhumatologie de Toulouse. Nous devons à l'obligeance de M. le Docteur Arlet, qui dirige ce service sous l'autorité de M. le Professeur Roques, de connaître que plus de vingt malades ont reçu

des injections combinées de désoxycorticostérone et d'acide ascorbique telles que les préconisent les auteurs suédois. Une seule amélioration, d'interprétation douteuse, elle aussi, a été enregistrée.

M. le Professeur VALDIGUIÉ, médecin consultant à Ax-les-Thermes, a pu obtenir dans deux cas des améliorations sensibles, mais aucun résultat dans divers autres cas.

Il semble bien que le traitement de la polyarthrite par la méthode ayant fait l'objet de la publication de LEWIN et WASSIN ne réponde pas aux espoirs qu'a fait naître cette communication.

Aussi bien d'ailleurs, les promoteurs de la méthode soulignent que la vitesse de sédimentation n'est pas toujours modifiée, alors qu'elle revient à la normale sous l'action de la cortisone ou de l'hormone corticotrope.

Si l'on admet que des médicaments, à dose infinitésimale, peuvent être actifs contre une affection provoquée par ce même produit administré à forte dose, et si, d'autre part, on se rappelle que SELYE a pu reproduire les lésions de la polyarthrite par l'emploi de quantités élevées de désoxycorticostérone, ne pourrait-on pas imaginer une action favorable de cette hormone par l'emploi de doses très inférieures à celles proposées par LEWIN ?

D'autre part, quel rôle attribuer à l'acide ascorbique dans son association avec l'hormone corticale ? Agit-il pour son propre compte sur l'élément douleur et l'amélioration des difficultés du mouvement. J.-V. ESPIN (150), rapporte une observation dans laquelle une surcharge de 300 mg de vitamine C a provoqué une nette régression de la douleur et de la gêne des articulations.

On sait déjà:

que l'action de la cortine sur la fatigue musculaire est accrue par l'administration simultanée de vitamine C,

que pendant l'interruption du traitement hormonal dans la maladie d'Addison on peut employer cette vitamine comme médication de complément, demandant à la glande déficiente un rendement plus élevé.

Enfin, il faut se rappeler que la vitamine C intervient dans les phénomènes d'oxydo-réduction. Au niveau de la surrénale, elle peut préserver l'adrénaline de l'oxydation, et il est possible de penser, comme nous l'avons noté plus haut, qu'elle peut permettre ou provoquer la formation de cortisone ou d'un corps à action similaire à partir de la désoxycorticostérone.

Quoi qu'il en soit, il faut retenir l'influence heureuse de ce traitement sur l'état général.

HORMONES SEXUELLES

Le rôle de l'insuffisance testiculaire dans la production des rhumatismes n'a pas été élucidé. Il n'en est pas de même en ce qui concerne l'insuffisance ovarienne (Sainton, 151).

La prédilection de certaines variétés de rhumatismes pour le sexe féminin est connue depuis le jour où Charcot (152), a donné droit de cité, dans la pathologie, à la polyarthrite ankylosante progressive; les troubles ovariens ont été mis en cause dans la production des lésions articulaires.

G. et M. Bassy (153), ont les premiers transposé, en 1946, les résultats obtenus au laboratoire dans le domaine clinique, en montrant l'action remarquable, parfois spectaculaire, de la folliculine sur les manifestations articulaires de femmes atteintes d'insuffisance ovarienne.

Depuis, les essais se sont multipliés sous l'impulsion de nombreux auteurs français ou étrangers.

Les jeunes filles aménorrhéiques ou dysménorrhéiques présentent souvent à la période pubertaire des atteintes de polyarthrite avec gonflement, qui s'amendent brusquement à l'apparition du flux menstruel.

Au moment de la ménopause, naturelle ou provoquée, les femmes présentent différents types d'atteintes articulaires:

le type arthralgique,
le type hydarthrose,
le type rhumatisme chronique déformant,
le type rhumatisme vertébral,
la forme métatarso-phalangienne pseudo-goutteuse.

Dans toutes ces formes, on a mis en évidence le taux particulièrement bas de la phosphatémie et de la réserve alcaline, et l'abaissement de la calcémie.

Il y a lieu de tenir compte aussi d'une action sur la vasomotricité.

Modalités du traitement:

Les substances employées sont surtout les œstrogènes de synthèse, et en particulier le diénoestrol, aussi actif et mieux toléré que le diéthylstilboestrol, chez la femme, la testostérone chez l'homme.

M.-P. Weil et Sichère (154), pensent que le meilleur mode d'emploi est constitué par les implantations sous-cutanées.

Ces auteurs indiquent que les doses optima sont de 600 à 800 mg de testostérone chez l'homme,

chez la femme, les doses sont variables suivant qu'il s'agit de malades hystérectomisées ou non. Dans le second cas, la dose doit être plus faible que dans le premier en raison du danger d'hémorragie.

Cependant, Albeaux-Fernet et L. Bellot (155) donnent leur préférence aux inclusions de suspensions aqueuses cristallines de diénœstrol à la dose bimensuelle de 50 mg.

Pour pallier aux inconvénients des œstrogènes de synthèse, on a proposé d'adjoindre des injections de testostérone, l'action anabolique des androgènes se conjuguant heureusement à celle des œstrogènes.

Résultats:

Chez l'homme, la testostérone semble sans effet sur l'état rhumatismal, mais exerce une action intéressante sur l'état général.

Chez la femme, d'après Coste (156), l'action des œstrogènes est élective dans les arthroses.

D'une façon générale, les résultats peuvent être schématisés de la façon suivante:

Il y a d'abord amélioration de l'état général, avec diminution de la lassitude et augmentation de l'appétit et du poids.

Puis vient l'action subjective: l'effet antalgique est essentiel; le sommeil revient et la récupération fonctionnelle se fait peu à peu.

L'effet objectif plus tardif se traduit par une disparition de la contracture, une diminution de la gêne articulaire, la résorption des fluxions périarticulaires.

L'ostéoporose et l'ostéophytose ne sont pas modifiées.

Considérant chaque cas particulier, Coste et ses collaborateurs enregistrent une action *remarquable* dans les acroparesthésies, dans la polyarthrose,

parfois *sensible* dans l'ostéoporose rachidienne et les algies diffuses,

à peu près *nulle* et parfois aggravante dans la polyarthrite chronique évolutive.

Des études complémentaires sont nécessaires pour apprécier ce nouveau procédé thérapeutique, mais il n'est pas douteux que l'introduction des œstrogènes de synthèse dans le domaine de la rhumatologie a marqué une date importante dans le traitement des manifestations articulaires de la ménopause.

Voici qu'aujourd'hui il est signalé qu'un remède supérieur à la cortisone et à l'A.C.T.H. vient d'être découvert.

Compte tenu des observations déjà faites par HENCH et les auteurs qui ont étudié le traitement hormonal du R.C.P.G., W. GRANIMER (du Queens General Hospital, Jamaica, Long-Island), utilise du plasma de femmes venant d'accoucher comme moyen thérapeutique pour ses arthritiques. Il administre un quart de litre de ce plasma chaque semaine.

D'après cet auteur, le produit employé pour les premiers essais réussit là où tout avait échoué; l'amélioration est la règle entre la quatrième et la sixième prise et les résultats obtenus se sont maintenus pendant un an. Deux ans et demi d'expérience ont permis de constater que tous les malades traités manifestent un mieux notable.

De plus, ce plasma n'est contre-indiqué à personne, n'a pas d'effet toxique et ne présente pas les inconvénients ni les dangers des hormones du cortex surrénalien ou de l'ante-hypophyse.

Sagement, d'ailleurs, W. GRANIMER n'affirme pas avoir trouvé un remède radical du R.C.P.G., mais le caractère durable des améliorations et la parfaite tolérance de ce traitement méritent de retenir l'attention.

ACTION DE L'HORMONE ANTE-HYPOPHYSAIRE

Cortico-stimuline (A.C.T.H.)

Premiers essais:

Une étude particulièrement intéressante sur l'emploi de cette hormone dans le traitement de la polyarthrite inflammatoire a déjà été publiée par J..A. Lièvre (111).

Jusqu'au jour où Hench (157) a fait connaître les heureux effets obtenus dans deux cas de rhumatisme chronique par l'A.C.T.H., on pensait que la corticostimuline n'agissait qu'en contrôlant la production des 11-oxystéroïdes. Dès lors, cette hormone a fait l'objet d'importants travaux et les observations recueillies confirment en tout point celles présentées par Hench.

Résultats:

Au Congrès de rhumatologie de New-York (30 mai-3 juin 1949), Thorn, Bayles et d'autres, considèrent comme frappantes les rémissions obtenues dans l'arthrite rhumatoïde, et l'effet identique à celui donné par la cortisone.

Markson (158) rapporte deux observations comparables.

Le Congrès de l'A.C.T.H. d'octobre 1949 à Chicago fait ressortir l'accord général sur les résultats spectaculaires que l'A.C.T.H. produit à doses inférieures à celles de la cortisone sur l'arthrite rhumatoïde.

Au centenaire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (21-22 octobre 1949), Mach, Brugger, Della Santa et Ducommun (de Genève), relatent les essais qu'ils ont pu faire sur 13 sujets, toujours avec les mêmes heureux effets.

Enfin, Coste et ses collaborateurs (37), notent son action prodigieuse, avec une influence plus rapide sur les symptômes cliniques (douleurs, impotence, troubles de l'état général) que sur les stigmates biologiques.

D'autre part, W. Kinsall (126) découvre que des composés plus simples dérivant de cette hormone sont presque aussi actifs qu'elle-même comme stimulant du cortex surrénalien. Le produit utilisé est, nous le rappelons, formé de peptides comportant une chaîne moyennement longue n'excédant pas 8 amino-acides, qui peuvent être obtenus par synthèse plus facilement que la cortico-stimuline. Ce fait avait d'ailleurs été précédemment signalé par Li en 1948.

Il ressort de toutes ces communications que l'A.C.T.H. jouit, d'une façon générale, d'une action comparable à celle de la cortisone à la fois sur les lésions, sur l'état général, sur l'état biologique. Nous ne reviendrons pas sur cette activité thérapeutique.

Posologie:

Nous avons vu qu'à l'occasion du Congrès de l'A.C.T.H., les rapporteurs précisaient que la posologie massive utilisée pour la cortisone pouvait être réduite avec l'A.C.T.H. Si au début des essais la dose de 100 mg de cortico-stimuline a été employée, identique à celle de l'hormone du cortex, il a été établi par la suite que des quantités plus faibles étaient aussi efficaces. Elles ont varié de 15 à 40 mg par jour.

Coste, Delbarre et Basset (37), pensent d'ailleurs que la surveillance de l'éosinophilie au cours du traitement peut permettre de préciser la posologie nécessaire pour chaque malade, en même temps que la réponse du sujet à l'injection d'hormone et la valeur même du produit utilisé. Cette détermination présente un très gros intérêt puisqu'elle permet d'adapter et de

fractionner éventuellement pour chacun la dose utile. Ce point nous semble important si l'on tient compte que cette thérapeutique hormonale ne va pas sans quelques inconvénients.

Inconvénients et dangers du traitement par l'A.C.T.H.:

Si les résultats obtenus par la cortico-stimuline sont comparables à ceux donnés par la cortisone, il en est de même pour les réserves qui s'imposent dans son emploi.

La reprise des signes inflammatoires, après cessation du traitement, est aussi rapide. C'est pourquoi les auteurs envisagent l'utilisation de doses d'entretien, et même éventuellement, l'emploi d'un A.C.T.H.-retard.

Des incidents ont été aussi notés, qui rappellent l'ébauche du syndrome de *Cushing* déjà observée avec la cortisone. Mais la surcharge hydrosaline et l'hypertension artérielle passagère qui en dépend seraient plus à craindre avec l'A.C.T.H.

On a pu observer une glycosurie transitoire avec hyperglycémie modérée.

D'une façon générale, tous les inconvénients signalés plus haut au sujet de la cortisone se retrouvent pour l'A.C.T.H.

Conclusions

Par sa fréquence, la longueur de son évolution et le déroulement de toutes ses puissances, le rhumatisme chronique (et même tous les états rhumatismaux) doit être considéré comme un véritable mal social. Aussi bien les statistiques de certains pays comme l'Angleterre, révèlent que l'affection représente 17 % des causes d'invalidité. Il est d'ailleurs peu de maladies contre lesquelles d'aussi nombreux procédés thérapeutiques aient été conseillés. Il en est peu qui opposent, au moins dans certaines formes, une résistance aussi constante aux multiples médications. Aussi bien la question est plus que jamais à l'ordre du jour et des efforts incessants sont faits pour la recherche d'une thérapeutique efficace.

Actuellement, il semble qu'un grand pas soit fait dans ce sens.

1) La constitution chimique et les moyens de recherches et de dosages dans les milieux biologiques d'éléments, dont l'efficacité semble s'affirmer, sont aujourd'hui à peu près fixés. C'est un fait important pour l'obtention facile et relativement peu onéreuse de ces produits, et pour la connaissance de leur élimination.

2) L'étude de l'action physiologique des hormones envisagées permet d'en expliquer l'action contre des

états pathologiques considérés par SELYE comme des « maladies d'adaptation », et dont les lésions semblent constituer des manifestations appartenant à ce que l'on est convenu d'appeler maintenant la maladie du collagène.

3) De tous les traitements proposés, il apparaît:

que la *cortisone* et la *cortico-stimuline* jouissent de propriétés curatives certaines et que leur obtention en quantité suffisante et à un prix abordable ouvrira la voie à une thérapeutique active de tout un groupe d'affections, dont le R.C.P.G., contre lesquelles on se trouve actuellement à peu près désarmé;

que l'emploi de la *désoxycorticostérone*, en association avec la vitamine C, doit être rejeté en ce qui concerne plus particulièrement le traitement du rhumatisme chronique (« rhumatoïd arthritis » des anglo-saxons),

que l'*hormone sexuelle mâle* est sans effet, tandis que les *œstrogènes* semblent doués de quelque activité, surtout sous la forme de plasma de femmes récemment accouchées.

En définitive, si pour l'instant il semble difficile d'affirmer avoir résolu le problème du traitement de la polyarthrite inflammatoire, les résultats obtenus sont un encouragement pour les chercheurs dans l'emploi d'une méthode qui n'est qu'à ses débuts. Le rhumatisme est un tel fléau que toute perspective nouvelle et tout espoir de mieux renouvellent l'intérêt.

Vu :
Le Président de Thèse :
P. VALDIGUIÉ

Le Doyen :
C. LEFEBVRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 9 mars 1951

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN

Bibliographie

1 — Pline : Histoire naturelle. (Traduction du Pinet, Lyon, 1.562).

2 — Claude Bernard : Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. (1859).

3 — Brown Séquard : C.R. Soc. Biol., 1891, *43*, 265.

4 — Vulpian : C.R. Acad. Sc., 1856, *43*, 663.

5 — Gley : Les Sécrétions Internes. (Les Actualités Médicales, Baillères, éd., Paris, 1914).

6 — Florence : Précis de chimie biologique et médicale. (Maloine, éd., 1944, p. 333).

7 — M. Polonovski : Spécificité chimique et physiologique des hormones. (Conférence, déc. 1941).

8 — L. Ruzicka : Relations entre le pouvoir des hormones et leur constitution chimique. (Conférence, 1938).

9 — H. Coutière : Rôle des hormones dans l'organisme. (Conférence, oct. 1941).

10 — F. Caridroit : Les hormones sexuelles et leur constitution chimique. (Conf. du C. de Perf. Tech,, n° 430).

11 — H. Gilman : Org. Chem. (J. Wiley and Sons, N.-Y., 1945)

12 — Reichstein : Helv. Chem. Acta, 1937, *20*, 978.

13 — R. Marker : J. Am. Chem. Soc., 1938, *60*, 1.725.

14 — Ratsimamanga : Thèse de Sciences. (Paris, 1939).

15 — Giroud, Santa, Martinet: C.R. Soc. Biol. 1940, *134*, 20.

16 — L. Ruzicka et A. Wettstein : Helv. Chém. Acta., 1935, *18*, 986.

17 — A. Butenandt, Westphal : Ber., 1934, *67*, 1.611, 2.088.

18 — L. Gleizes : Les hormones stéroïdes urinaires et leur intérêt clinique. (Toul. Médical, mars 1950).

19 — R. Rivoire : Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. (Masson 1942, p. 86).

20 — Welis : Proceed. staff, Mayo Clin. 1940, *15*, 294.

21 — A. Giroud : Les hormones cortico-surrénales. (Conf. oct. 1941).

22 — Grollman : J. of. Pharm. Exp. Thérap., 1939, *67*, 257.

23 — Reichstein et Van Euw : Hel. Chem. Acta, 1938, *21*, 1.197.

24 — M. Steiger et Reichstein : Hel. Chem. Acta, 1937, *20*, 817.

25 — A. Butenandt et G. Schramm : Ber., 1935, *68*, 2.083.

26 — A. Cohen, J.W. Cook et A. Girard : J. Chem. Soc., 1934, p. 683.

27 — W.E. Buchmann et coll. : J. An. Chem. Soc., 1939, *51*, 974.

28 — Marker : J. An. Chem. Soc., 1938, *60*, 1.697.

29 — A. Girard : Bull. Soc. Chim. Biol., 1933, *15*, 588.

30 — E. Haussler : Helv. Chem. Acta, 1934, *17*, 531.

31 — E. Fernholz : Lieb. Ann. 1933, *507*, 128.

32 — J. Sivadjian : Vitam. et Horm. (Gauthier-Villars, Paris, 1937).

33 — W. Allen et R. Meyer : J. Biol. Chem. 1932, *98*, 591.

34 — K. Slotta et E. Fels : Z. Physiol. 1934, *228*, 207.

35 — T.H. Gallagher et E.C. Koch : J. Biol. Chem. 1929, *84*, 495.

36 — Guilbert : Les hormones anté-hypophys. (Conf. Centr. Perf. Techn., nov. 1941).

37 — Coste et Delbarre : Sem. des Hôp., 1950, *64*, 3.033.

38 — Choc mao li : J. Am. Chem. Soc., 1950, *72*, 2.815.

39 — Geschwind et coll. : Science, New-York, 1950, *111*, 625.

39bis — Cheymol, Caridroit et Henry : VIIIme Congrès chimie biologique. (Paris, 1948).

40 — C. Heusghem : Actualités biochimiques, n° 14.

41 — N.B. Talbot et coll. : J. Biol. Chem., 1945, *150*, 535.

42 — R.D.H. Heard et coll. : J. Bioch., 1946, *165*, 699.

43 — H. Staudinger : Z. Phys. Chem., 1948, *283*, 54.

44 — Kober : Bioch. Ztsch., 1931, *209*, 239.

45 — M.F. Jayle et O. Libert : An. Biol. Clin. n° 2, mars-avril 1947.

46 — M.F. Jayle et coll. : Ann. Endocr., juin 1949.

47 — Cohen, Marrian : Bioch. J., 1934, *28*, 1.603.

48 — Cartland et coll. : J. Biol. Chem., 1935, *109*, 213.

49 — G. Pincus et coll. : J. Biol. Chem., 1936, *116*, 125.

50 — Venning et coll. : J. Biol. Chem., 1937, *120*, 125.

51 — Bachman : J. Biol. Chem., 1934, *131*, 455.

52 — Szego et Samuels : J. Biol. Chem., 1943, *151*, 587.

53 — B. Schwenk et coll. : Bioch. Z., 1933, *259*, 210.

54 — Gortz : Bioch. Z., 1934, *273*, 396.

55 — Schmulovitz et coll. : J. Biol. Chem., 1936, *116*, 415.

56 — Talbot et coll. : J. Biol. Chem., 1935, *138*, 314.

57 — Kleiner : J. Biol. Chem., 1935, *138*, 783.

58 — Zimmerman : Ztsch f. Physiol. Chem., 1935, *233*, 257.

59 — Veitch, F. Fletcher, P. Milone H.S. et Henry : J. Biol. Chem. 1945, *158*, 61.

60 — K. David : Acta Brev. Neerland., 1924, *4*, 64.

61 — J. Masquelier et J.L. Jaubert : C.R. Soc. Biol., 1948, *142*, 77.

62 — Huber : The Bioch. J., 1947, vl. 41, page 609.

63 — Talbot : J. Clin. Endocr., 1941, *1*, 668.

64 — Zimmerman W.: Ztsch. f. Physiol. Chem., 1936, *245*, 47.

65 — Œsting, Webster : Endocrinol., 1938, *22*, 307.

66 — Friedgood, Whidden : Endoc., 1940, *27*, 242 et 258.

67 — N. Callow, R. Callow, Emmens : Bioch. J., 1939, *33*, 559.

68 — Talbot, Berman : J. Biol. Chem., 1942, *143*, 211.

69 — Frazer et coll. : J. of Clin. Endoc., 1942, *1*, 234.

70 — Holtorff, Koch : J. Biol. Chem., 1940, *135*, 377.

71 — Cahen, Salter : J. Biol. Chem., 1944, *152*, 489.

72 — Pincus : Endocrinol., 1943, *32*, 176.

73 — Chevalier, Cornil et Verdollin : Bul. Ac. Med., 1935, *114*, 171.

74 — S.R. Reynolds et N. Ginsburg : Endocr., 1942, *31*, 147.

75 — Prelog et coll. : Helv. Chem. Acta, 1947, *30*, 1.080.

76 — Dobriner et coll. : J. Bioch. Chem., 1948, *170*, 241.

77 — B.F. Stimmel : J. Bioch. Chem., 1944, *153*, 327.

78 — Zaffaroni : J. Bioch. Chem., 1949, *177*, 109.

79 — J. Eisenbrand et H. Picher : Z. Physiol. Chem., 1938, *83*, 260.

80 — J.H. Wolfe, Hersberg et Fieser : J. Biol. Chem., 1940, *136*, 653.

81 — C. Heusghem et M. Welsch : Bull. Soc. Chim. Biol., 1949, *31*, 282.

82 — N. Sayers et coll. : Endocrinol., 1948, *42*, 379.

83 — L. Soffer et coll. : Science, mars 1950, 3, n° 2.882.

84 — Lang : Récent progress in hormone Research, 1947, *1*, 177.

85 — L. Claesson et N. Hillard : Acta Phisiol. Scand., 1947, *13*, 115.

86 — P. Rondoni et coll. : Z. Physiol. Chem. 1936, *241*, 72.

87 — Heard et Hoffman : J. Biol. Chem., 1941, *141*, 329.

88 — Siroud : J. Endocrin., 1939, *1*, 201.

89 — Pincus et Pearlman : J. Biol. Chem., 1942, *144*, 569.

90 — Venning et Browne : Endocrin, 1937, *26*, 710.

91 — Pearlman et Pincus : J. Biol. Chem., 1942, *142*, 649.

92 — Mamoli : Ber., 1938, *72*, 2.710.

93 — Danby : Endocrin., 1940, *27*, 236.

94 — Lichtwitz et coll. : Sem. des Hôp., 1947, *2*, 2.132.

95 — Roberts et Szego : Endocrinol., 1947, *41*, 12.

96 — Zondek : Skand., Arch. Physiol., 1934, *70*, 133.

97 — Heller : Endocrinol., 1940, *26*, 619.

98 — Hertz : Recent Progress in Hormone Research, 1948, *2*, 161.

99 — Mason et coll. : Endocrinol., 1945, *37*, 121.

100 — Clark et Kochachian : J. Biol. Chem., 1947, *170*, 92.

101 — Schneider et Mason : J. Biol. Chem., 1948, *175*, 230.

102 — A. Giroud, P. Desclaux, J. Piat : An. Endoc., 1944, *5*, 189.

103 — A. Giroud et coll. : An. Endocrinol., 1942, *3*, 173.

104 — N. Santa et C. Veil : C.R. Soc. Biol., 1939, *131*, 1.172.

104bis — Giroud, Santa, Martinet : Bul. Soc. Ch. Biol., 1941, *23*, 105.

105 — Lombard et coll. : An. Endocrinol., 1939, *1*, 165.

106 — C.P. Leblond : An. Endocrinol., 1939, *1*, 179.

107 — H. Zondek : Les hormones de l'ovaire et de la préhypophyse. (Springer, Berlin, 1931).

108 — M. Lucien, J. Parisot, G. Richard : Le testicule. (Doin, éd., Paris, 1942).

109 — R.T. Hill et M.T. Strong : Endocrinol., 1940, *27*, 79.

110 — Cunningham : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1941, *48*, 314.

111 — J.A. Lièvre : Pres. Med., 1949, p. 1.253.

112 — M.E. Simpson : L'hypophyse antérieure. C. de perf. du serv. Albeaux, Fernet. (Fournier, éd., Paris, 1949).

113 — A. Lichtwitz et coll. : Sem. des Hôp., 1947, n° 35, p. 2.112 à 2.131.

114 — M. Taubenhaus et D. Anromin : Endocrinol., 1949, *4*, 359.

115 — Bernié et Fraser : In-suppl. Paris Médical, juil. 1949.

116 — R.J. Archer : Arch. of. intern. Med., 1949, *84*, 361.

117 — H. Selye : Brit. Med. J. 1949, n° 4.637, p. 112, 1.135.

118 — L. de Gennes et coll. : Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp., 1947, *22*, 532.

119 — F. Caridroit : Conf. C. Perf. Techn., n° 430.

120 — Joyet, Lavergne : Biol. Méd., 1941, *39*, 163.

121 — E. Steinach : Lancet, 1937, *233*, 845.

122 — Thorn : Science, 1936, *86*, 41.

123 — P. Klotz et P. Barbier : Ann. Endocrin., 1947, *8*, 57.

124 — G. Laroche et Hochfeld : Ann. Endocrin., 1946, *7*, 224 et 1947, *8*, 92.

125 — M. Jayle : Exp. Ann. Bioch. Méd., 1945, p. 105.

126 — Drug trade news 1950, *25*, 42.

127 — J. Lacapère : Les rhumatismes, symptômes et traitements. (A. Legrand et J. Bertrand, éd., Paris 1946).

128 — H. Selye : An. Endocrin., 1946, *7*, 289 et 401.

129 — L. Lichtwitz : Pathologie et traitements du R.A.T.A. (Grune et Stratton, éd., New-York, 1944)

130 — J.A. Lièvre : Sem. Hôp. Paris, 1950, *22*, 1.107.

131 — R. Levent : Gaz. des Hôp. 1950, *22*, 310.

132 — F. Françon : Confér. clin. de Rhumatologie prat. (Vigot, Paris 1946).

133 — J.A. Lièvre : Pres. Med. 1949, *82*, 1.253.

134 — A. Martinet : Diagnostics cliniques. (Masson, 1934, p. 668).

135 — P.S. Hench : Proceed of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, 1949, *24*, 167.

136 — Mme Lacronique : Thèse Sciences, Paris 1947.

137 — J.L. Camus et S. Godlewski : Suppl. Paris Méd., juillet 1949, p. 89.

138 — A. Lichtwitz : Sem. des Hôp. 1949, *56*, 2.406.

139 — Boland et Headley : J. of. Am. Med. Assoc., 1er oct. 1949.

140 — J. de Sèze et coll. : L'Heure Méd., sept. 1950, n° 24.

141 — F. Coste et coll. : Pres. Med., 1950, *58*, 1.357.

142 — P. Valdiguié : Méd. Français, 1950, 10, 224.

143 — E. Lewin et E. Wassen. Lancet 1949, p. 993.

144 — G. Brownler, Lancet 1950, p. 157.

145 — G.E. Loxton, Lancet 1950, p. 209.

146 — Kelgreen, Lancet 1949, p. 1.108.

147 — Hartfall, Lancet 1949, p. 1.219.

148 — Spies et coll., Lancet 1949, p. 1.219.

149 — de Sèze : Ligue Franc. c. Rhumat. Séance du 14-2-1950.

150 — J. Vinas Espin : Contribution à la connaissance de l'avitaminose C chez l'homme. (Maloine, 1945).

151 — Sainton et coll. : Endocrin. clin. therap. et experim. (Masson, 1942).

152 — Charcot : Thèse Médecine 1853. Leçons de la Salpétrière, 1867.

153 — G. et M. Bassy : Endocrin. Sc. constr., 1946, *18*, 1.200.

154 — M.P. Weil et R.M. Sichère : L'Heure Méd., déc. 1948.

155 — Albeaux, Fernet et Bellot : Ann. Endoc., 1949, p. 97.

156 — F. Coste et coll. : Ligue Franc. c. le Rhum., 10 déc. 47.

157 — P.S. Hench et coll. : (Proceedings) Mayo clin., 1949, 24, 181, et rapport au VII[me] Congrès Intern. des malad. Rhum., New-York, 1949.

158 — Markson : J.A.M.A., 1949, 141, 438.